

**UTILIZAREA SIGURĂ A SUBSTANȚELOR DE CONTRAST
ÎN RADIOLOGIE ȘI IMAGISTICA MEDICALĂ**

**Radu Baz
Cosmin Nișcoveanu**

Cuprins

1. Introducere	4
2. Aspecte fizico-chimice	5
2.1. Substanțe de contrast iodate	5
2.1.1. Substanțe de contrast iodate hidrosolubile	6
2.1.2. Substanțe de contrast insolubile	10
2.2. Agenți de contrast paramagnetici	11
2.2.1. Agenți de contrast paramagnetici macrociclici vs. lineari	12
2.2.2. Agenți de contrast paramagnetici cu relaxivitate înaltă	13
2.2.3. Agenți de contrast paramagnetici ionici vs. non-ionici	13
2.2.4. Specificitatea tisulară a substanțelor de contrast paramagnetice	13
2.2.5. Siguranța administrării substanțelor de contrast pe bază de gadolinu și incidența efectelor adverse imediate	15
3. Reacții adverse ale substanțelor de contrast	16
3.1. Reacții adverse generale non-renale	17
3.1.1. Reacții adverse acute (imediate)	17
3.1.1.1. Factori de risc	20
3.1.1.2. Tratament	21
3.1.1.3. Recomandări pentru reducerea riscului reacțiilor adverse acute	25
3.1.2. Reacții adverse întârziate	29
3.1.3. Reacții adverse tardive	31
3.1.3.1. Tireotxicoza	31
3.1.3.2. Fibroza sistemică nefrogenă	33
3.2. Reacții adverse renale	39
3.2.1. Leziunea renală acută post-contrast/Nefropatia contrast indusă	39
3.2.2. Metformin	48
3.2.3. Dializa	49
3.2.4. Mielomul multiplu	50
3.3. Reacții adverse diverse	50
3.3.1. Extravazarea	50

3.3.2. Tumori producătoare de catecolamine	53
3.3.3. Efecte adverse pulmonare	53
3.3.4. Efecte adverse sangvine și asupra endoteliului vascular	55
3.3.5. Sarcina	58
3.3.6. Lactația	60
3.3.7. Depozite cerebrale de gadolinu	60
3.3.8. Repere practice	64
4. Utilizarea substanțelor de contrast iodate și paramagnetice la copii	65
4.1. Produși de contrast iodați	65
4.2. Substanțe de contrast pe bază de gadolinu	73
5. Substanțe de contrast utilizate în ecografie	74
6. Considerații asupra utilizării sulfatului de bariu în examinările radiologice	80
7. Considerații medico-legale asupra utilizării substanțelor de contrast în radiologia și imagistica medicală	83
TABELE RECAPITULATIVE	85
BIBLIOGRAFIE	116

1. Introducere

Utilizarea substanțelor de contrast în radiologie datează aproape de descoperirea razelor X. În 1896, Becher a opacifiat pentru prima oară tractul gastrointestinal al unui cobai folosind subacetat de plumb.

Agenții de contrast, administrați intravascular, intracavitar sau intraarticular sunt utilizați actualmente în mod curent în radiologia convențională și intervențională, în angiografia Seldinger, computer tomografie (CT), ecografie și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) *pentru a intensifica diferențele de contrast dintre diferite structuri tisulare și pentru a le caracteriza cât mai bine morfo-funcțional.*

În cazul **tehnicilor ce utilizează radiații ionizante**, principiul de bază care stă la baza utilizării substanțelor de contrast îl reprezintă modificarea absorbției razelor X în structurile anatomico țintă comparativ cu elementele vecine. După tipul de modificare a imaginii, substanțele utilizate pot realiza un **contrast pozitiv** sau **negativ**. Producții care realizează un contrast pozitiv, prin creșterea absorbției radiației X datorită densității lor mari și a numărului atomic mare, sunt sulfatul de bariu și substanțele iodate. Contrastul negativ este obținut prin utilizarea aerului sau dioxidului de carbon datorită densității lor scăzute, mecanismul care generează contrastul fiind în acest caz subtracția.

Substanțele de contrast ecografice se bazează pe observația ca microparticulele de aer cresc reflexia fascicolului de ultrasunete, ducând astfel la creșterea intensității semnalului receptat. Datorită dimensiunilor mici ale microbulelor, de câțiva microni, trecerea lor prin capilare se realizează fără probleme. De aceea, în vederea asigurării unei durate convenabile a examenului, microbulele sunt atașate altor componente (galactoză, microsferă de albumină umană), eventual protejate fiind cu un strat de acid palmitic sau fosfolipide. În acest mod este împiedicată difuzia prea rapidă a aerului în interstițiu și se conferă stabilitate la variațiile de presiune.

În cazul **imagisticii prin rezonanță magnetică**, substanțele de contrast utilizate își datorează efectul modificării timpului de relaxare spin-rețea (T1) și spin-spin (T2). Sunt denumite substanțe de contrast paramagnetice și conțin ioni cu unul sau mai mulți electroni liberi.

Produsul de contrast ideal este acela care ajunge la o concentrație maximă în țesut fără a produce efecte adverse, dar acest deziderat din păcate încă nu a fost încă atins, astfel încât toate substanțele de contrast au efecte adverse.

Reacțiile adverse determinate de administrarea substanțelor de contrast variază de la modificări minore fiziologice până la situații severe amenințătoare de viață. Din aceste motive, chiar dacă incidența lor este foarte mică, cunoașterea detaliată a largii varietăți a reacțiilor adverse, posibilitatea lor de apariție în relație cu afecțiuni preexistente și modalitățile de tratament sunt elemente absolut necesare asigurării calității optime a desfășurării investigațiilor. Iar în ceea ce privește pregătirea pentru tratamentul prompt, aceasta include managementul întregului spectru de potențiale efecte

adverse și instituirea unor protocoale ce implică personal instruit, echipament adecvat și medicație corespunzătoare. Și nu în ultimul rând, trebuie reținute considerațiile preliminare pe baza cărora orice clinician sau radiolog trebuie să-și argumenteze indicația unei examinări cu substanță de contrast, respectiv:

- aprecierea raportului risc-beneficiu al investigației,
- evaluarea oricăror alternative imagistice care pot oferi informații diagnostice similare sau superioare,
- asigurarea unei indicații clinice valide pentru fiecare administrare a produsului de contrast.

2. Aspecte fizico-chimice

2.1. Substanțele de contrast iodate (SCI)

Practica radiologică a găsit în iod un element ideal pentru tehnica investigării cu contrast artificial, în principal datorită faptului că asigură o absorbție și o dispersie mai mare a fasciculului de raze X într-un organ țintă sau un vas de sânge. Pentru a înțelege această proprietate a iodului, este util să examinăm unele elemente care stau la baza interacțiunii fotonului cu atomul de iod.

Sunt trei moduri de interacțiune cu materia a razelor X: absorbția fotoelectrică, împrăștierea Compton și dispersia Rayleigh. Ponderea acestor interacțiuni depinde de energia razelor X și de compoziția fizică elementară a materialului (țesutului), nicidecum de proprietățile sale chimice întrucât energia fotonilor este mult mai mare decât energiile de legare chimice. În gama de energie utilizată în diagnosticul medical, capacitatea de a distinge între țesuturile cu atenuare diferită a razelor X diferite (contrastul imaginii) depinde în primul rând de absorbția fotoelectrică, care este așadar mecanismul dominant.

Iodul are un avantaj deosebit ca agent de contrast deoarece energia de legare a stratului K (marginea K) este de 33,2 keV, foarte apropiată de energia medie a razelor X utilizate în radiologie. Astfel, cu cât energia fasciculului incident de raze X este mai apropiată de energia stratului K a atomului întâlnit, cu atât absorbția fotoelectrică este mai probabil să apară. Sau altfel spus, o creștere rapidă a atenuării comparativ cu țesuturile din jur. Numărul atomic ridicat al iodului crește de asemenea probabilitatea de absorbție fotoelectrică și totodată scade radiațiile secundare (una dintre principalele cauze ale zgomotului din imagini) (Katayama et al). În scanările computer tomografice, intensificarea contrastului este direct legată de cantitatea locală de iod și de nivelul de energie al fasciculului incident (tensiunea tubului în kV). Fiecare miligram de iod per mililitru de sânge sau centimetru cub de țesut ridică atenuarea cu 25 de unități Hounsfield (HU). (Bae et al, 2010)

Capacitatea de atenuare a iodului este în mod fericit completată de alte calități, cum sunt solubilitatea, posibilitatea combinării în molecule organice și mai ales toxicitatea redusă, care permit introducerea lui în organism în cantități și forme adecvate obținerii contrastului artificial.

Toate mediile de contrast utilizate în prezent sunt rezultatul modificărilor chimice ale unui inel benzenic triiodat. Sunt clasificate pe baza caracteristicilor lor fizice și chimice inclusiv pe baza structurii lor chimice, osmolarității, conținutului de iod și ionizării în soluție (fig.1)

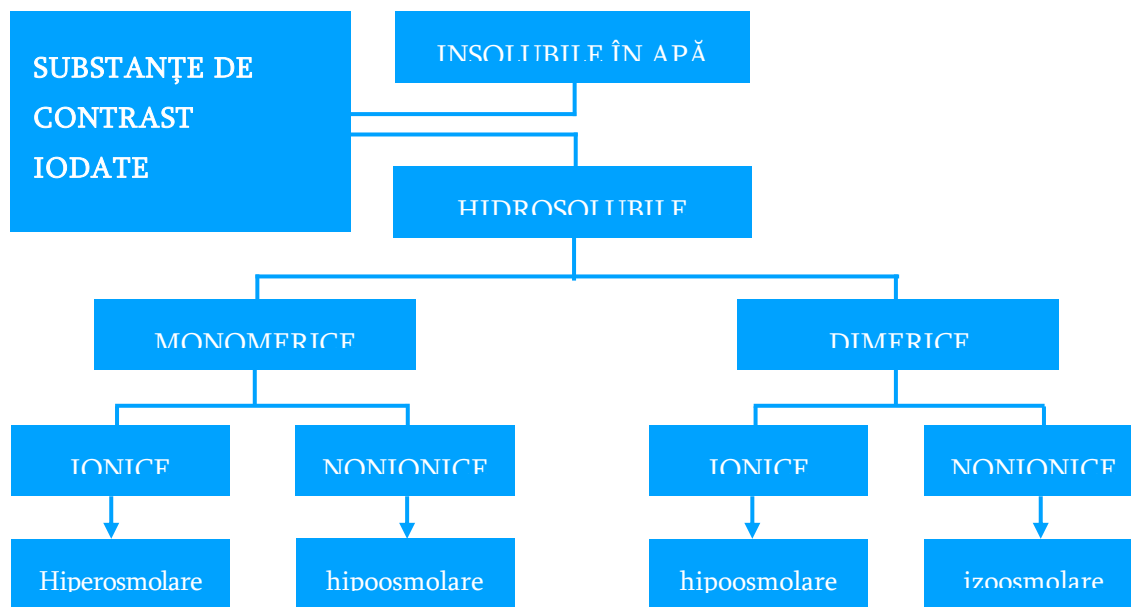


Fig. 1 - Clasificarea substanțelor de contrast iodate - de reținut că termenul hipoosmolar este consacrat pentru PCI cu osmolaritatea mai mică decât cea a monomerilor ionici dar de cca 3-4 ori mai mare decât cea a plasmei. Aceasta spre deosebire de dimerii nonionici cu osmolaritate apropiată de cea a plasmei, căror osmolaritate este apropiată de cea a plasmei.

2.1.2. Substanțe de contrast iodate hidrosolubile

Constituentul de bază al SCI hidrosolubile este așadar nucleul benzenic, la care sunt atașați trei atomi de iod în pozițiile 2, 4 și 6, responsabili de opacitatea produsului. În pozițiile 3 și 5 sunt legați radicali organici care asigură specificitatea fiecărui produs în parte. Cea mai importantă este legătura primului atom de carbon care face diferența dintre substanțele ionice și cele nonionice.

După cum conțin în structură unul sau două nuclee benzenice triiodate, agenții de contrast iodați pot fi monomerici sau dimerici. În situația compușilor *monomerici ionici*, nucleul benzenic triiodat are 2 lanțuri organice legate în pozițiile 3 și 5 și o grupare carboxil în poziția 1, conjugată cu un cation (sodiu sau meglumina). Iodul este responsabil de opacitatea produsului, anionul de stabilitatea lui și cationul de solubilitate. Disociat în soluție, produsul se descompune în două particule încărcate electric, realizând un raport iod:particulă chimică activă de 3/2 sau 1,5. Numărul mare al particulelor din soluție explică osmolaritatea crescută a compușilor monomerici ionici, de cca 6-8 ori mai mare decât osmolaritatea plasmei, și implicit riscul mai mare de apariție a unor reacții adverse.

Monomerii non-ionici au 3 radicali organici în pozițiile 1, 3 și 5, legați fiecare de grupări hidroxil ce asigură solubilitatea. Astfel, monomerii non-ionici nu disociază în soluție iar raportul iod : particulă

chimică activă este de 3:1, rezultatul fiind scăderea la jumătate a osmolarității lor față de cea a monomerilor ionici.

Dimerii ionici se formează din unirea a 2 monomeri ionici cu eliminarea unui grup carboxil și înlocuirea sa cu un radical organic, astfel ei conținând 6 atomi de iod pentru fiecare 2 particule active în soluție.

Dimerii nonionici au cea mai redusă osmolaritate, cu 6 atomi de iod pentru fiecare particulă din soluție (fig. 2).

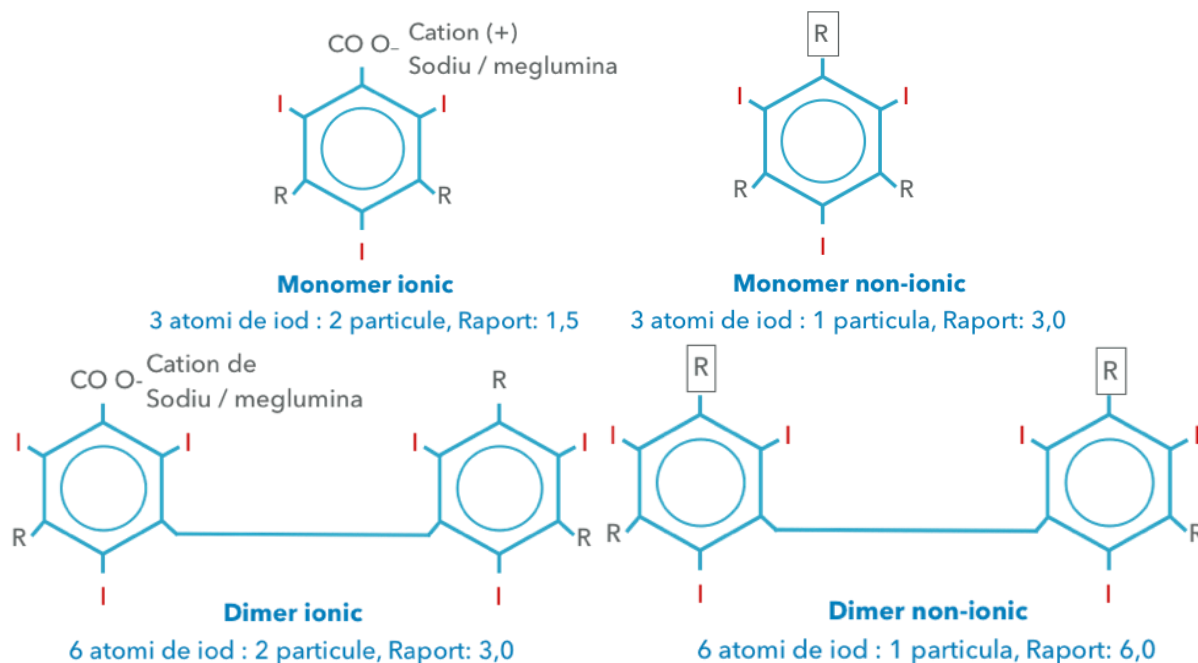


Fig. 2 - Structura chimică a SCI - În situația compusilor **monomerici ionici**, nucleul benzenic triiodat are 2 lanțuri organice în pozițiile 3 și 5 și o grupare carboxil în poziția 1 conjugată cu un cation, sodiu sau meglumină. În sangele circulant disociază în două particule încărcate electric, respectiv într-un cation și un anion. Raportul iod:particule este de 3:2. La **monomerii non-ionici** 3 radicali organici sunt legați în pozițiile 1,3 și 5, lor adăugându-se grupari hidroxil. Nu disociază în particule încărcate electric atunci când ajung în sângele circulant, deci raportul iod:particule este de 3:1. **Dimerii ionici** se formează din unirea a 2 monomeri ionici cu eliminarea unui grup carboxil și înlocuirea sa cu un radical organic; conține 6 atomi de iod pentru fiecare 2 particule solubile. **Dimerii nonionici** - se caracterizează prin cea mai redusă osmolaritate, datorită unui raport iod:particule active de 6:1. (modif după Nassir și colab - Medscape).

Din punct de vedere al caracteristicilor farmacocinetice, substanțele de contrast iodate se caracterizează prin: hidrosolubilitate înaltă, liposolubilitate slabă, legare foarte mică de proteinele plasmatică și greutate moleculară cuprinsă între 600 și 1650. SCI se distribuie exclusiv în spațiul extracelular, nu sunt metabolizați, nu depășesc bariera hematoencefalică și se elimină în special pe cale renală. Datorită afinității pentru proteinele și receptorii membranari, SCI au minime efecte farmacologice.

Injecția intravasculară a SCI va produce într-o primă etapă opacifierea vaselor mari. Aceasta este faza vasculară sau angiografică cu o durată de doar câteva secunde, dependentă de debitul de

injectare, concentrația produsului și fluxul sanguin. Urmează faza interstițială (sau parenchimotoasă) când se produce difuzia din sectorul plasmatic în cel extracelular. Opacifierea capilarelor parenchimotoase durează cca 1 minut și conduce la egalizarea concentrațiilor plasmatică și interstițială depinzând de doza totală de iod și volumul de distribuție. În aceasta fază este posibilă interpretarea de bază prin diferențierea interstițiului normal de cel patologic ca urmare a modificărilor volumului de difuzie și a permeabilității capilare. Trecerea PCI din sectorul plasmatic în sectorul colector se produce în faza urografică, de eliminare renală.

Toți PCI disponibili sunt excretați aproape exclusiv (99%) pe cale renală prin filtrare glomerulară, fără excreție tubulară sau resorbție semnificativă. Timpul de înjumătățire este de aproximativ două ore iar la 4 ore de la injectare este eliminată aproximativ 75% din PCI. Aproximativ 1% din PCI administrați intravascular se elimină pe alte căi: hepato-biliară, intestinală, salivară, cutanată. Cea mai importantă este calea biliară cu eliminare între 7 și 20% în caz de reducere a filtratului glomerular. (Andersson et al, 2012).

Creșterea medie zilnică fiziologică a iodului este de 0,0001 g, în timp ce conținutul total de iod din corpul uman (în special în glanda tiroidă) este de 0,01 g. O injectare de 120 ml dintr-un agent de contrast cu o concentrație de 370 mg iod / ml are ca rezultat 44,4 g de iod eliberat în mai puțin de un minut în organism, cantitate de peste 300.000 de ori mai mare decât cea a circuitului zilnic al iodului. Această cantitate mare de iod pătrunde în organism cu dovezi foarte rare însă de toxicitate severă (Bottinor et al, 2013).

Tabel 1 - SCI disponibile în România

Substanța de contrast	Denumire comercială	Structură	Încărcare	Osmolaritate	Concentrație g I/ml
Iopamidol	Iopamiro (Bracco) Iopamigita (Insight Agents GmbH) Scanlux (Sanochemie)	Monomer	Non-ionic	osmolaritate joasă (hipoosmolar)	370
Iohexol	Omnipaque™ (GE Healthcare)	Monomer	Non-ionic	osmolaritate joasă (hipoosmolar)	350
Iomeprol	Iomeron® (Bracco)	Monomer	Non-ionic	osmolaritate joasă (hipoosmolar)	400
Ioversol	Optiray™ (Mallinckrodt)	Monomer	Non-ionic	osmolaritate joasă (hipoosmolar)	350
Iopromid	Ultravist® (Bayer HealthCare)	Monomer	Non-ionic	osmolaritate joasă (hipoosmolar)	370

Iodixanol	Visipaque™ (GE Healthcare)	Dimer	Non-ionic	izoosmolar	320
------------------	-------------------------------	-------	-----------	------------	-----

Prođușii de contrast iodați hidrosolubili disponibili în prezent pe piața românească sunt enumerați în *tabelul 1*, cu un singur dimer nonionic, Iodixanol, având osmolaritatea cea mai mică, apropiată de cea a plasmei. Toți ceilalți compuși iodați hidrosolubili sunt monomeri noionici cu osmolaritate joasă (hipoosmolari) dar tot de 3-4 ori mai mare decât cea a plasmei. Iomeprololul este monomerul nonionic cu cea mai mică osmolaritate, cea mai mică vâscozitate și cea mai mare concentrație de iod.

Factorii care influențează opacifierea și timing-ul

- **Greutatea corporală**

Greutatea corporală este cel mai relevant factor legat de pacient, care definește gradul de enhancement vascular și parenchimos. Greutatea pacientului și încărcarea cu contrast demonstrează o relație lineară inversă. Din această cauză, pentru menținerea unui grad constant de opacifiere la pacienții cu indexul de masă corporală crescut, este necesară creșterea dozei totale de iod, fie prin creșterea concentrației în iod a PCI fie prin creșterea volumului injectat.

Timing-ul de opacifiere în general nu este influențat de greutatea corporală. Volumul sanguin și debitul cardiac cresc în esență la aceeași rată cu greutatea corporală, astfel încât timpul de circulație a contrastului (care este proporțional cu raportul dintre volumul sanguin și debitul cardiac) este independent de greutatea pacientului (Iyama et al, 2018).

- **Debitul cardiac**

Timing-ul încărcării cu contrast este puternic influențat de debitul cardiac. În situația unui debit cardiac scăzut, bolusul de contrast ajunge mai târziu și se dispersează lent, determinând așadar întârzierea opacifierii cu timpi arterial și parenchimos amânați. Timpul de întârziere a bolusului și încărcarea maximă arterială și parenchimosă demonstrează o corelație lineară opusă cu debitul cardiac. În acest sens, fără să mai fie nevoie de o aproximare a debitului cardiac așa cum se întâmplă când se folosesc timpi prestabiliți de declanșare a scanării, momentul optim de achiziție a imaginilor se poate obține prin utilizarea tehnicilor “test bolus” (sau “timing-bolus” - injectarea preliminară a unei cantități mici de contrast măsurându-se timpul până la care opacifierea este maximă într-un vas mare prestabilit) sau “bolus tracking” (se stabilește un prag de unități Hounsfield și aparatul declanșează scanarea când contrastul ajunge la acel prag). (Saade et al, 2016)

- **Tehnica de injectare**

Ritmul și durata de injectare au o influență majoră asupra intensității și timing-ului opacifierii. Principalii factori de care trebuie să se țină seama în vederea stabilirii unei rate și durate corecte de injectare sunt talia pacientului, vasul sau organul de interes și gradul dorit de încărcare. Un ritm mare de injectare este folosit pentru obținerea unei bune opacifieri arteriale; în astfel de situații, chiar prin

menținerea constantă a volumului de contrast, nu este influențată semnificativ încărcarea parenchimotoasă sau venoasă care depinde în primul rând de doza totală de iod (Perrin et al, 2018).

Comparativ cu opacifierea parenchimotoasă, determinarea parametrilor optimi de injectare pentru enhancement-ul arterial CT este ceva mai laborioasă. Aceasta pentru că gradul de opacifiere este direct proporțional cu “rata de eliberare a iodului”, respectiv cu cantitatea de iod în miligrame sau grame injectată pe secundă. Astfel o creștere a ritmului de injectare sau o creștere a concentrației de iod, deci și a ratei de eliberare a iodului, vor conduce la obținerea unei bune opacifieri arteriale, dar cu prețul unei scurtări a ferestrei potențiale temporale de scanare din cauza reducerii duratei de injectare.

• Proprietățile fizico-chimice ale PCI

- atenuarea - este dată de concentrația în iod a soluției; cu cât concentrația în iod este mai mare cu atât absorbția este mai bună dar și riscul de reacții adverse este mai mare;
- osmolaritatea - este determinată de numărul particulelor din soluție; cea mai mare osmolaritate o întâlnim la monomerii ionici (cu un raport iod:particulă chimică activă de 3/2 sau 1,5) și cea mai mică la dimerii nonionici (cu raport iod:particule active de 6/1). Agenții hiperosmolari, introdusi în 1950, prezintă o osmolaritate de 5-8 ori mai mare decât cea a sangelui (1500-2000 mOsm/kg H₂O). Substanțele mai noi, deși au o osmolaritate de cel puțin 3 ori mai mare față de sânge (până la 900 mOsm/kg H₂O), sunt clasificate ca fiind hipoosmolare, comparația realizându-se cu cele hiperosmolare. Singurul agent izoosmolar prezent pe piață este iodixanolul, osmolaritatea sa fiind egală cu cea a sangelui (290 mOsm/kg H₂O). Osmolaritatea mare favorizează degranularea mastocitelor și aparția consecutivă a unei reacții clinice anafilactoide prin eliberarea masivă de histamină;
- vâscozitatea este definită prin grosimea și rezistența la flux a produsului și depinde de mărimea moleculelor. Astfel, dimerii nonionici (cu un număr mare de particule în soluție) au o vâscozitate mai mare decât monomerii nonionici, fapt ce îngreunează injectarea intravasculară mai ales pentru debite mari. Vâscozitatea SCI poate fi redusă prin încălzire, crescând astfel eficacitatea administrării de agenți hipervâscoși. (tabel 2)

Tabel 2 - Variația cu temperatura a vâscozității unor SCI
(vâscozitatea măsurată în centipoise (cP) - Svensson et al

SCI	cP@ 20°C	cP@ 37°C
Iopamidol 300	8,5	4,7
Iopamidol 370	19,1	8,6
Iohexol 300	11,6	6,1
Iohexol 350	23,3	10,6
Iopromide 370	20,1	9,5

- toxicitatea - este mai mare în cazul agenților cu concentrație mare de iod, a celor ionici, ca și atunci când temperatura din camera de examinare este redusă. Este dovedit faptul că o temperatură normală în sala de expunere și o temperatură de cca 37°C a PCI cresc toleranța și complianța pacientului. (Beckett et al, 2015)

- **Accesul venos**

Este de preferat a se folosi o venă mare din regiunea cubitală dreaptă deoarece la unii pacienți injectarea contrastului într-o venă de pe partea stângă poate conduce la o dispersie mai mare și un flux mai lent decât pe partea dreaptă datorită îngustării venei brahiocefalice la nivelul aperturii toracice superioare.

2.1.3. Substanțe de contrast iodate insolubile.

Prođuși iodați insolubili în apă, nu mai sunt disponibili comercial în cea mai parte a lumii, având doar o însemnătate istorică. Sunt agenți orali pentru colecistografie derivați ai acidului triiodobenzoic, cu poziția de cinci pe inelul benzenic nesubstituită. Aceasta este o caracteristică structurală importantă care determină excreția biliară. Moleculele conțin deasemenea grupări hidrofiliice și lipofile pentru a permite absorbția biliară și excreția hepatică.

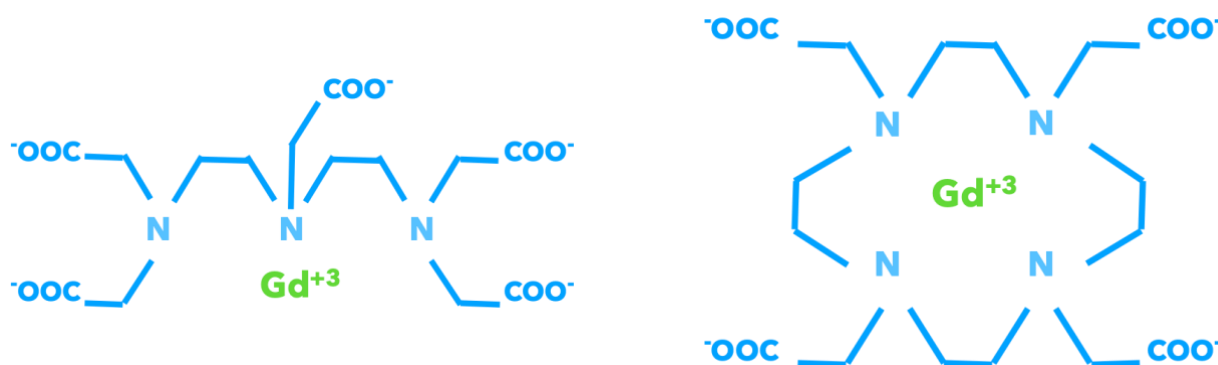
În aceeași categorie sunt incluse *substanțele de contrast iodate uleioase*. Acești agenți de contrast nu mai sunt disponibili comercial în acest moment în România. Includ Iofendilat (Myodil, Pantopaque), un agent utilizat o vreme pentru mielografie și Lipiodol Ultrafluid (Ethiodol), un agent limfangiografic. În acest moment în România, produsul Lipiodol ultrafluid este folosit nu ca substanță de contrast ci ca mediu de creere a unei suspensii stabile în amestec cu un chimioterapic în cadrul procedurilor de radiologie intervențională (chemoembolizari hepatice, etc).

2.2. Agenții de contrast paramagnetici

Introdusă în practica clinică încă din 1988, familia substanțelor de contrast pe bază de gadolinium (SCGd) și-a câștigat poziția dominantă în domeniul imagisticii prin rezonanță magnetică datorită proprietăților catalizatoare ale relaxării protonilor de hidrogen. Dacă substanțele de contrast iodate își datorează efectul absorbției razelor X, substanțele de contrast pe bază de gadolinium sau substanțele de contrast paramagnetice cum se mai numesc, acționează prin modificarea timpilor de relaxare spin-rețea (T1) și spin-spin (T2). Dintre toții atomii, gadoliniumul (Gd), cu numărul atomic 64, are cel mai puternic efect de relaxare. Și astfel, prin reducerea timpului de relaxare, va determina în T1 o creștere a intensității semnalului realizând un contrast pozitiv ce îmbunătățește caracterizarea unei game largi de patologii. În ponderație T2 determină o scădere a intensității semnalului, acest efect însă neavând deocamdată utilizare practică.

Constituentul principal al substanțelor de contrast paramagnetice este așadar Gadoliniul, un element chimic rar, din seria lantanidelor, care însă în stare liberă (Gd^{3+}) este toxic pentru om. Gadoliniul liber, având o dimensiune, respectiv o rază ionică (107,8 picometri) foarte apropiată de cea a ionului de calciu ($Ca^{2+}=114$ pm) intră în competiție cu acesta în diverse procese fiziologice. Astfel, gadolinul liber poate bloca diverse canale de calciu, poate activa ca agonist al receptorilor calciu-sensibili, poate inhiba activitatea unor enzime, poate deprimă sistemul reticulo-endotelial și chiar poate spori exprimarea citokinelor hepatice. (Hao et al, 2012) Având toate acestea în vedere este evidentă necesitatea cuplării chimice a gadoliniului cu un ligand organic (agent de chelare) astfel încât să fie posibilă obținerea unor molecule stabile care să protejeze țesuturile de interacțiunea cu ionii de Gd și să favorizeze eliminarea renală rapidă a acestora în vederea evitării la maxim a biotransformării și acumulării lor în organism.

Deși gadoliniul este elementul critic responsabil de creșterea intensității semnalului RM, structura chimică a ligandului determină gradul de accentuare a acestuia, farmacocinetica, încărcarea, biodistribuția, și toxicitatea specifică fiecărui agent. Agenții de contrast pe bază de gadolinu au fost clasificați, în funcție de structura chimică a ligandului, în lineari și macrociclici, unii dintre aceștia fiind cunoscuți ca agenți cu relaxivitate înaltă. De asemenea ei pot fi grupați în funcție de proprietățile lor fizice în ionici sau non-ionici, sau pe baza biodistribuției și excreției lor în extracelulari nespecifici și specifici tisulari. (Fig. 3)



Chelat liniar (Gd-DTPA)		Chelat macrociclic (Gd-DOTA)	
Ionici	Nonionici	Ionici	Nonionici
Hiperosmolari	hiperosmolari	Hiperosmolari	hiperosmolari

Fig. 3 - În funcție de tipul ligandului, SCGd sunt împărțite în două mari grupe. În cazul agenților liniari ligandul coafează doar ionul de Gd, în timp ce în cazul agenților macrociclici ligandul are o cavitate centrală preformată ce adăpostește Gd^{3+} . Astfel eliberarea Gd^{3+} este mai greoaie iar compușii respectivi sunt mai stabili. Atât agenții liniari cât și cei macrociclici pot fi nonionici sau ionici. Și cei ionici și cei nonionici sunt hiperosmolari comparativ cu sângele însă în cazul agenților noionici osmolaritatea este mai apropiată de cea fiziologică și vâscozitatea lor este mai mică. Agenții ionici sunt însă mai stabili comparativ cu cei noionici.

2.2.1. Agenți de contrast paramagnetici macrociclici vs. lineari

Există două categorii structurale distincte de agenți de contrast pe bază de gadoliniu disponibili comercial: lineari (cu lanț deschis) sau macrociclici. În structurile macrociclice, ionul de gadoliniu este încastrat în cavitatea preformată a ligandului (fig. 3). Ratele de disociere a gadoliniului din compușii macrociclici sunt mai reduse comparativ cu cei lineari și, de aceea, sunt considerați mai stabili. Stabilitatea are ca substrat complexitatea legăturii dintre ionul de gadoliniu și molecula chelatoare și probabilitatea de disociere a acesteia. După disociere, ionul de gadoliniu eliberat poate fi atașat unei varietăți de proteine legate de anioni sau cationi în sângele circulant. Cu cât constanta de disociere este mai mare, probabilitatea de eliberare a gadoliniului liber în organism crește. Rata de disociere a complexelor in vivo reprezintă parțial un factor determinant al asocierii unor agenți de contrast specifici cu fibroza sistemică nefrogenă. (Schieda et al, 2018)

2.2.2. Agenții de contrast paramagnetici cu relaxivitate înaltă

Unele substanțe de contrast pe bază de gadoliniu de generația a doua determină un efect de potențare a semnalului mai accentuat față de agenții mai timpurii, fiind cunoscuți ca agenți cu relaxivitate înaltă. Relaxivitatea crescută poate fi folosită, în funcție de suspiciunea clinică, pentru a crește semnalul sau a reduce doza administrată. Aceste substanțe sunt necesare în aplicațiile ce necesită achiziție rapidă, cum ar fi secvențele de perfuzie sau angiografiile RM cu contrast.

2.2.3. Agenți de contrast ionici vs. non-ionici

Substanțele de contrast paramagnetice pot fi nonionice (numărul de grupări carboxil este redus la 3 și neutralizează cele 3 încărcături pozitive ale Gd^{3+}) sau ionice (grupările carboxil restante sunt salinizate cu sodiu sau meglumină). Diferența majoră dintre cele două tipuri este reprezentată de disocierea compușilor ionici în particule încărcate la pătrunderea în sânge. Agenții nonionici nu se dizolvă în aceste particule și prezintă o vâscozitate și osmolaritate mai reduse. Deși atât agenții ionici cât și cei nonionici sunt hiperosmolari comparativ cu sângele, osmolaritatea celor nonionici este mai apropiată de cea fiziologică, iar extravazarea acestor substanțe în timpul administrării intravenoase este mai puțin periculoasă comparativ cu cele ionice. De asemenea, în cazul agenților nonionici, absența particulelor încărcate semnifică o posibilitate mult mai redusă de a întrerupe legăturile electrice de la nivelul creierului sau cordului. (Runge, 2015)

În practică, reacțiile adverse serioase determinate de extravazare sau ca rezultat al efectelor fiziologice cerebrale sau cardiace sunt extrem de rare în cazul agenților de contrast paramagnetici. Cu toate acestea, stabilitatea agenților ionici lineari este mai mare comparativ cu cei lineari nonionici, acest fapt având implicații legate de siguranța pacienților cu disfuncție renală severă. (Morcos, 2008).

2.2.4. Specificitatea tisulară a substanțelor de contrast paramagnetice

Agenții de contrast pe bază de gadoliniu pot fi clasificați în specifici vs. non-specifici tisulari. Substanțele nonspecifice extracelulare reprezintă analogi ai produșilor de contrast iodați utilizați în

computer-tomografie. Aceștia prezintă o distribuție intravasculară de scurtă durată și difuzează apoi în spațiul extracelular al întregului organism, fără acumulare selectivă la nivelul unui organ. Agenții nonspecifici extracelulari reprezintă cea mai răspândită clasă de produși de contrast IRM, fiind utilizați într-o gamă largă de aplicații clinice. Timpul lor de înjumătățire plasmatic este de aproximativ 90 minute, majoritatea fiind eliminați din organism în cca 6 ore la pacienți cu funcție renală nealterată. Nu depășesc bariera hemato-encefalică intactă, dar determină creșterea intensității semnalului proceselor patologice ce implică alterări ale acesteia (infecții, tumori). De asemenea, sunt necesari în secvențele statice sau dinamice utilizate pentru caracterizarea altor procese patologice ale altor organe. Agenții de contrast extracelulari sunt eliminați în cea mai mare parte prin filtrare glomerulară renală fără alte modificări metabolice sistemice, astfel încât se pot folosi și pentru aprecierea funcției renale. (Bellin et al, 2008)

Substanțele de contrast paramagnetice cu specificitate tisulară se adresează țintit unui sau organ, cum ar fi ficatul sau sistemul vascular. De exemplu, doi agenți de contrast prezintă un nivel mai crescut de specificitate hepatică datorită captării selective hepatocitare a unei părți din doza injectată prin intermediul unui transportor transmembranar celular. După administrarea intravenoasă, acești agenți de contrast prezintă o fază inițială intravasculară similară cu cea a substanțelor nespecifice extracelulare, dar, într-un timp tardiv, se acumulează în hepatocite și cresc intensitatea semnalului parenchimului hepatic. Deoarece majoritatea neoplasmelor primare sau secundare hepatice nu conțin hepatocite funcționale, acestea nu vor prezenta o potențare a semnalului devenind astfel mai vizibile pe fondul unui parenchim hepatic hiperintens.

În cazul unuia dintre acești agenți hepatobiliari, numai 4% din doza injectată este captată selectiv de ficat și excretată în sistemul biliar, rezultând un hipersemnal prelungit al ficatului și căilor biliare pe imaginile achiziționate la 1-2 ore post-administrare. Cel de-al doilea agent beneficiază de o rată de absorbție hepatocitară de cca 50% din cantitatea injectată, hipersemnalul T1 prelungit al ficatului și căilor biliare fiind considerat diagnostic pe imagini obținute la 10-20 minute după injectare. Procentajul semnificativ crescut de captare hepatocitară conferă avantajul obținerii unor faze specifice hepatocitare mai timpurii, uneori în detrimentul unui hipersemnal vascular sau a captării mai reduse de către leziunile hipervasculare pe imaginile obținute precoce. (Weinmann et al, 2003)

Agenții de contrast paramagnetici cu specificitate vasculară determină o distribuție intravasculară prelungită. Acest efect poate fi obținut prin intermediul unui agent ce conține gadolinium și formează legături reversibile cu albumina circulantă, astfel fiind împiedicată difuzia rapidă în spațiul extracelular. Dimensiunea moleculară mare a complexului chelat-albumină determină, de asemenea, o scurtare a timpilor de relaxare T1 și o eficacitate mai mare a captării pe unitatea de doză de gadolinium. Aceste tipuri de substanțe de contrast sunt potrivite pentru angiografiile RM. (Calcagno et al, 2012)

Un produs de contrast cu specificitate vasculară poate fi alcătuit dintr-un complex de gadolinium cu greutate moleculară înaltă care nu difuzează prin peretele normal al capilarelor ci prin structuri vasculare anormale formate în cursul angiogenezei tumorale. Acești agenți pot fi folosiți atât în examinările angiografice RM, cât și pentru a estima permeabilitatea microvascularizației tumorale.

(Zhou et al, 2012). Alte tipuri de substanțe de contrast paramagnetice tisular-specifice sunt în faza de producție sau cercetare.

2.2.5. Siguranța administrării agenților de contrast pe bază de gadoliniu și incidența efectelor adverse imediate.

După aproape 25 ani de utilizare, substanțele de contrast paramagnetice demonstrează în continuare un profil de siguranță remarcabil, cu o incidență extrem de redusă a efectelor adverse (0,01-2,4%), mult mai scăzută comparativ cu cea a substanțelor de contrast iodate. (Murphy et al, 1996) Decesele asociate efectelor adverse imediate la agenții de contrast pe bază de gadoliniu sunt rare, cu valori cuprinse între 0,00008-0,0019%. (Runge et al, 2000)

Constatările recente privind riscul de acumulare a gadoliniului în țesutul cerebral și în alte țesuturi, așa cum vom detalia în capitolul următor, au convins EMA (European Medicines Agency – EMA) să restricționeze utilizarea chelaților liniari. Astfel a fost suspendată autorizația de punere pe piață pentru gadodiamidă, acid gadopentetic și gadoversetamidă. Acidul gadopentetic se poate utiliza în continuare dar numai pentru administrări intraarticulare. Chelații liniari cu administrare intravenoasă care conțin acid gadoxetic și acid gadobenice se pot utiliza în continuare în imagistica hepatică. Chelații macrociclici, mai stabili, cu o tendință redusă de eliberare a ionilor de gadoliniu, pot fi utilizați cu discernământ în cele mai mici doze posibile. (EMA, 2017)

Având în vedere ultimele recomandări ale EMA și ANMDM (Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale) substanțele de contrast pe bază de gadoliniu disponibile pe piața românească începând cu anul 2019 sunt prezentate în tabelul de mai jos. (tabel 3)

Tabel 3 - SCGd disponibile în Romania

Denumire generică	Denumire comercială	Structură	Tip	Precizări
Gadopentate dimeglumine	Magnevist	Linear ionic	Extracelular	Doar administrat intraarticular în imagistica articulațiilor
Gadobenate dimeglumine	MultiHance	Linear ionic	Extracelular	Exclusiv pentru imagistica ficatului
Gadoxetate disodium	Primovist	Linear ionic	Hepatobiliar	Exclusiv în studiile hepatice
Gadoterate meglumine	Dotarem	Macrociclic ionic	Extracelular	Utilizat în cea mai mică doză posibilă atunci când studiul cu contrast este absolut necesar
Gadobutrol	Gadovist	Macrociclic nonionic	Extracelular	Utilizat în cea mai mică doză posibilă atunci când studiul cu contrast este absolut necesar

Gadoteridol	ProHance	Macro ciclic nonionic	Extracelular	Utilizat în cea mai mică doză posibilă atunci când studiul cu contrast este absolut necesar
Acid gadoteric	Clariscan	Macro ciclic ionic	Extracelular	Utilizat în cea mai mică doză posibilă atunci când studiul cu contrast este absolut necesar

3. Reacții adverse ale substanțelor de contrast

Reacțiile adverse la substanțele de contrast iodate sau paramagnetice au o incidență scăzută, dar chiar așa, aceste reacții în general și reacțiile de hipersensibilitate în particular, sunt responsabile de o morbiditate relevantă (anafilaxie, reacții întârziate amenințătoare de viață, exantem maculo-papular, etc).

O clasificare a reacțiilor adverse după administrarea de contrast intravascular este cea propusă în tabelul 4. După cum asociază sau nu interesarea funcției renale, reacțiile adverse sunt renale și non-renale. Lor li se adugă diverse alte condiții asociate administrării de contrast.

Reacții adverse		
Non-renale	Renale	Diverse
Acute - <i>Anafilactoidice</i> - <i>Chemotoxice</i>	Leziunea renală acută postcontrast / Nefropatia contrast-indusă	Tumori secretante de catecolamine
Întârziate		Sarcina și lactația
Tardive - <i>Tireotoxicoza</i> - <i>Fibroza sistemică nefrogenică</i>	- Diabetici în tratament cu Metformin	Depozite cerebrale de Gd
	- Pacienții dializați	Efecte asupra sangelui și endoteliului vascular
	- Pacienți cu mielom multiplu	Efecte pulmonare
		Extravazarea

Reacțiile adverse nonrenale sau generale, în funcție de momentul apariției lor sunt imediate, întârziate și tardive. Reacțiile imediate sunt reacții acute de hipersensibilitate ce apar în prima oră de la administrare, fiind posibile atât în cazul produșilor iodati (cu incidență mai mare) cât și în cazul agenților de contrast pe bază de gadolinium (cu incidență mai mică). Reacțiile adverse întârziate de hipersensibilitate survin între o oră și o săptămână după injectarea unui PCI, fiind mai frecvente la tineri, femei și pacienții cu antecedente alergice. (Bush et al, 1991) Reacțiile adverse tardive apar la

un interval mai mare de o săptămână de la injectare, fiind reprezentate de tireotoxicoză în cazul PCI și de fibroza sistemică nefrogenică în cazul SCGd. (Cohan et al, 1987)

Reacțiile adverse renale, respectiv nefropatia contrast indusă sau insuficiența renală acută post-contrast, apare secundar administrării unui PCI și se caracterizează printr-o deteriorare abruptă a funcției renale ce apare în primele 24-72 ore după administrare. Riscul de nefropatie contrast indusă este mai mare la pacienții dializați și la diabeticii în tratament cu metformin, astfel încât este necesară respectarea unor precauții speciale așa cum vom arata în cele ce urmează. Chiar dacă riscul de nefropatie de contrast este minim după administrarea de SCGd și în aceste situații trebuie respectate anumite precauții în cazul pacienților cu funcție renală compromisă.

Reacțiile adverse diverse din cea de-a treia categorie se referă la situațiile particulare datorate sarcinii și lactației, tumorilor producătoare de catecolamine, depozitelor cerebrale de Gd sau extravazării produsului de contrast.

3.1. Reacții adverse generale nonrenale

3.1.1. Reacții adverse acute (imEDIATE)

Reacțiile imEDIATE, care apar la mai puțin de o oră după administrarea contrastului (de obicei în primele 5 minute), în funcție de mecanismul de producere, pot fi împărțite în două categorii: reacții de tip alergic sau idiosincrazice și reacții fiziologice sau chemotoxice.

Reacțiile idiosincrazice (anafilactoidice, de tip alergic) sunt reacții imprevizibile, cu manifestări clinice importante, ce pot apărea și fără o expunere prealabilă la substanța de contrast (iodată sau paramagnetică). Administrările repetate ale substanței de contrast nu neapărat agravează intensitatea simptomelor. Deși au un tablou clinic similar reacțiilor alergice adevărate (IgE-mediate) tabloul lor imunologic este diferit. Se consideră că sunt generate prin activarea complementului, a sistemelor fibrinolitice, a sistemelor de kinină și a eliberării de histamine, prostaglandine, bradikinine și alți mediatori. (Almen et al, 1994)

Patogenia exactă pentru reacțiile anafilactoidice induse de substanța de contrast (iodat sau paramagnetic) este încă necunoscută, în acest sens fiind elaborate mai multe teorii. Elliot Lasser a arătat că molecula care conține substanța de contrast nu se leagă direct la un situs specific antigenului. În schimb, molecula respectivă (cu masa moleculară) mare blochează situsurile de legare a antigenului pe proteinele de tip imunoglobulina E situate pe bazofile și pe celulele mastocitare. Întrucât această legare la imunoglobulină este nespecifică, reacția rezultată la substanța de contrast depinde de tipul substanței de contrast dar și de numărul mastocitelor și de cantitatea de imunoglobulină E circulantă la momentul administrării contrastului. (Lasser et al, 1987) Această teorie a legării nespecifice a imunoglobulinelor de celulele inflamatorii ar putea explica de ce pacienții cu antecedente alergice importante sunt mai predispuși să reacționeze la substanța de contrast și de ce expunerea anterioară la substanța de contrast nu este o condiție obligatorie pentru apariția unei reacții anafilactoidice severe. (Bouachour et al, 1991)

Activarea factorului XII (factor Hageman) al sistemului de coagulare, cu activarea ulterioară a sistemului kininic și producerea de bradikinină, poate să contribuie de asemenea la mecanismul patogenetic al reacțiilor anafilactoide la substanța de contrast. Bradikinină poate provoca vasodilatație, bronhospasm și permeabilitate vasculară crescută. Bradikinină poate de asemenea să activeze căile inflamatorii ale ciclooxygenazei și lipoxigenazei cât și producerea de prostaglandine și leucotriene. Pacienții cu astm bronșic sau alergii au nivele crescute de factor XII, ceea ce îi face mai susceptibili de a dezvolta reacții adverse la substanțele de contrast. (Meth et al, 2006)

În plus, dovezile recente de eliberare a histaminei și triptazelor, împreună cu testele pozitive de sensibilitate cutanată (la un număr redus de pacienți), sugerează și o componentă alergică IgE-mediată în dezvoltarea reacțiilor imediate, dar aceasta se întâmplă doar într-o minoritate de cazuri (cca 4% din pacienții cu reacții anafilactoide). (Mortele et al, 2005) Acestea explică de ce reacții acute severe pot apărea la pacienții ce nu au expunere prealabilă la substanța de contrast respectivă. Și de ce o reacție alergică în antecedente nu neapărat este urmată de o reacție recurentă când pacientul este expus din nou. Aditivii sau factorii de contaminare, cum ar fi chelatii de calciu sau substanțe derivate din dopurile de cauciuc folosite la îmbutelierea substanțelor de contrast au fost uneori incriminați. (Dunnick et al, 1994)

Reacțiile chemotoxice (fiziologice) sunt non-alegice, reprezentând răspunsul fiziologic la substanța de contrast. În general dependente de doza administrată și de concentrația mediului de contrast, reacțiile chemotoxice se referă cel mai probabil la unele atribute ale structurii moleculare specifice, care influențează chemotoxicitatea directă, osmotoxicitatea (datorată hiperosmolarității) sau legăturile moleculare cu diverși activatori. (Lieberman et al, 1999)

Prođușii de contrast iodați nonionici hipoosmolari utilizați în prezent asociază o incidență mică a evenimentelor adverse acute, cuprinsă între 0.2% și 0,7%, majoritatea acestora nefiind situații amenințătoare de viață. (Cochran et al, 2001) Rata evenimentelor serioase este de cca 0,04%. Reacțiile fatale după utilizarea de PCI sunt citate în literatură, cu o incidență variabilă între autori, de cca 0,9:100.000. (Katayama et al, 1990)

Rata evenimentelor adverse pentru SCGd administrate în dozele recomandate este foarte mică, cuprinsă între 0,07% și 2,4%. (Murphy et al, 1996) Majoritatea reacțiilor sunt ușoare și chemotoxice; reacțiile anafilactoide, cu manifestări similare celor întâlnite în cazul PCI, sunt extrem de rare cu o frecvență cuprinsă între 0,01% și 0,22%, reacțiile severe reprezentând numai 0,008%. (Jordan et al, 1995)

În funcție de gravitate, reacțiile adverse acute, idiosincrozice sau fiziologice, pot fi împărțite în trei mari grupe: ușoare, moderate și severe.

Reacții anafilactoide:

- *reacții ușoare:* urticarie/prurit, edem cutanat, iritație faringiană pe arii restrânse, ușoară congestie nazală, senzație de strănut, conjunctivită, rinoree

- *reacții moderate*: urticarie/prurit difuz, eritem difuz, edem facial neînsoțit de dispnee, sensibilitate faringiană sau răgușeală neînsoțite de dispnee, wheezing/bronhospasm, hipoxie ușoară
- *reacții severe*: edeme difuze sau edem facial însoțit de dispnee, eritem difuz însoțit de hipotensiune, aritmii cardiace amenințătoare de viață, hipotensiune, bronhospasm, edem laringian, edem pulmonar, pierderea conștienței, sincopă, deces.

Reacții chemotoxice:

- *reacții ușoare*: greață/vărsături ușoare, roșeață/senzații de cald sau de frig tranzitorii, cefalee, amețeală, anxietate, gust modificat, ușoară hipertensiune, reacție vaso-vagală
- *reacții moderate*: grețuri sau vărsături prelungite, durere toracică localizată, reacție vaso-vagală ce necesită și răspunde la tratament
- *reacții severe*: reacție vaso-vagală refractară la tratament, aritmii cardiace, convulsii, pierderea conștienței, salt hipertensiv

Importantă este diferențierea reacțiilor anafilactoide de cele chemotoxice fiindcă pacienții cu reacție fiziologică nu necesită premedicație la o administrare ulterioară de contrast în timp ce pacienții cu reacție idiosincrazică vor necesita premedicație steroidiană.

În general reacțiile ușoare sunt autolimitante și nu necesită tratament sau acesta este doar simptomatic. Uneori însă, reacțiile ușoare se pot agrava, astfel încât este absolut necesară monitorizarea pacientului până când simptomatologia se remite complet. Reacțiile moderate nu sunt amenințătoare de viață însă și ele se pot agrava repede, astfel că pacientul trebuie tratat prompt și monitorizat îndeaproape până la remiterea simptomatologiei. Reacțiile severe sunt rare, imprevizibile și potențial fatale, motiv pentru care trebuie recunoscute și tratate prompt.

Aprecierea gravității unei reacții acute are o doză de subiectivism și este dificil în multe cazuri de a descrie succint toate posibilele grade de severitate ale unui eveniment advers. Oricum, evaluarea clinică judicioasă este cea care determină când și cât de agresiv este răspunsul terapeutic în cazul unui eveniment advers acut.

Aritmiile cardiace, atenuarea contractilității miocardice, edemul pulmonar cardiogen sau convulsiile sunt toate reacții fiziologice severe dar extrem de rare. În mecanismul de producere se pare că cel mai important rol îl are hiperosmolaritatea și/sau legarea calciului cu hipocalcemie funcțională consecutivă. (Lieberman et al, 1999, Dunnick et al, 1994)

De notat că evenimentele cardiace secundare administrării de PCI sunt mai frecvente atunci când calea de administrare este cea intraarterială.

Deasemenea este important de reținut că efectele cardio-vasculare sunt mai frecvente la pacienții cu afecțiuni cardio-vasculare în antecedente. De exemplu, în cazul unui pacient cu insuficiență cardiacă stângă, prin diminuarea capacității de compensare a încărcăturii osmotice și a efectelor cronotropice negative minore ale PCI, riscul de edem pulmonar acut este mai mare. (Bouachour et al, 1991)

Reacțiile vaso-vagale sunt relativ comune și se caracterizează prin hipotensiune și bradicardie. Mecanismul de apariție nu este nici aici foarte clar, însă se pare că este vorba despre o stimulare centrală a tonusului vagal. Efectele stimulării vagale includ: scăderea automatismului nodului sinoatrial și atrio-ventricular, inhibarea conducerii atrio-ventriculare și vasodilatație periferică. Este interesant de menționat legătura dintre reacțiile vaso-vagale și starea de anxietate a pacientului, ele putând debuta chiar în timpul completării formularului de consimțământ sau în timpul montării branulei sau în timpul administrării contrastului. Anxietatea poate contribui deasemenea și la inițierea sau exacerbarea unor reacții adverse nonvagale. (Bush et al, 1991)

Marea majoritate a reacțiilor vaso-vagale sunt ușoare și auto-limitante dar cu toate acestea supravegherea atentă a pacienților este absolut necesară până la remiterea completă a simptomelor.

3.1.1.1. Factorii de risc

Reacțiile adverse acute după administrarea intravasculară de PCI sau SCGd rămân sporadice și imprevizibile, chiar dacă sunt pacienți ce prezintă clar un risc mai mare de apariție a unor astfel de evenimente.

Factorii de risc incriminați în apariția reacțiilor adverse imediate se referă la:

- a) *reacția alergică anterioară la aceeași clasă de agenți de contrast*. Este puternic predictivă pentru evenimente adverse viitoare. (Mortele et al, 2005, Kopp et al, 2008) Riscul de repetare a unei reacții adverse acute (de obicei mai severă) este de până la 60% la pacienții expuși la același clasă de agenți de contrast. Utilizarea unui compus nonionic sau utilizarea unui produs de contrast din aceeași clasă, dar altul decât cel care a declanșat evenimentul precedent, ar putea reduce riscul unor reacții recurente. Pacienții cu reacții alergice anterioare la compuși pe bază de gadolinium, nu prezintă un risc mai crescut în cazul administrării ulterioare de compuși iodati, sau viceversa, comparativ cu cei cu alergii diverse sau astm, fiindcă nu există o reactivitate încrucișată între diferitele clase de agenți de contrast.
- b) *alte evenimente alergice* (reacții alergice la alte substanțe, inclusiv antiseptice iodate sau crustacee, alergii sezoniere, alergii medicamentoase, alergii alimentare). În general, pacienții din această categorie au un risc de până la 2-3 ori mai mare de a face o reacție de tip alergic la administrarea intravasculară a unui mediu de contrast pe bază de iod sau gadolinium. Deoarece riscul este totuși mic, nu sunt necesare măsurii speciale de precauție (premedicație)

- c) *afecțiuni preexistente*. Riscul de bronhospasm la pacienții astmatici necontrolați care primesc PCI/SCGd este de 2-3 ori mai mare. Astmul nu este un factor de risc de reacție alergică, dar trebuie să fie controlat înainte de injectarea substanței de contrast.
- Pacienții cu afecțiuni cardio-vasculare în antecedente (stenoză aortică, insuficiență cardiacă congestivă severă) pot mai ușor asocia tulburări hemodinamice după administrarea de contrast iodat sau pe bază de gadolinium intravascular. La acești pacienți trebuie limitat volumul și osmolaritatea produsului de contrast.
- Pacienții cu feocromocitom, tirotoxicoză, miastenia gravis, disproteinemii sau siclemie pot necesita anumite precauții dar datele sunt încă insuficiente în acest sens; prin urmare examinările cu contrast nu sunt contraindicate la astfel de pacienți.
- În ceea ce privește pacienții cu hipertiroidism, administrarea de contrast iodat este contraindicată doar în caz de furtună tiroidiană. Hipertiroidismul controlat nu reprezintă așadar o contraindicație pentru PCI.
- Pacienții debilitați sau instabili din punct de vedere medical au un risc inerent de reacții adverse acute datorită efectului chemotoxic al contrastului intravascular.
- Risc crescut de reacție anafilactoidă există și la pacienții cu tumori maligne, din cauza eliberărilor crescute de histamină.
- d) *anxietatea*. Sunt mai multe studii publicate ce documentează incidența crescută a reacțiilor adverse acute la pacienții anxioși și implicit necesitatea liniștirii, calmării, acestora înainte de utilizarea contrastului intravascular.
- e) *vârsta și sexul*. Sugarii, nou-născuții, copiii și vârstnicii au rate de reacție mai scăzute decât pacienții de vârstă mijlocie. Pacienții de sex masculin au rate de reacție mai mici decât pacienții de sex feminin. Riscurile sunt însă suficient de mici în toate cazurile, astfel încât nu sunt necesare precauții speciale la administrarea contrastului.
- f) *tipul de contrast utilizat*. Incidența reacțiilor adverse acute este mai mică în cazul SCGd (0,4 evenimente la 1000 doze din care 6,25% sunt grave) comparativ cu PCI hipoosmolari (1,5 evenimente la 1000 doze din care 2,62% cazuri severe). Producții hipoosmolari nonionici sunt de 5-10 ori mai siguri comparativ cu cei hiperosmolari. Cele mai reduse niveluri de histamină eliberată din bazofile și mastocite se înregistrează în cazul monomerilor nonionici hipoosmolari, comparativ cu monomerii hiperosmolari și cu dimerii ionici sau nonionici. Monomerii hipoosmolari au o rată redusă a reacțiilor chemotoxice după administrarea intravasculară. În general, PCI nonionici sunt asociați cu o rată mai mică a efectelor adverse comparativ cu agenții ionici (iodați sau pe bază de gadolinium).
- g) *doza, modalitatea și rata de administrare*. Dozele mari și administrarea arterială cresc riscul reacțiilor chemotoxice în special în cazul PCI. Administrarea orală sau rectală, datorită absorbției extrem de mici, nu asociază efecte adverse notabile. Injectarea-test (cu o cantitate mică de agent de contrast) nu reduce riscul unei reacții alergice severe, ba mai mult chiar îl poate crește. Din acest motiv astfel de teste nu sunt indicate.

h) *medicație concomitentă*. Pacienții aflați în tratament cu beta blocante adrenergice nu au un risc mai mare de reacție anafilactoidă, dar dacă totuși se întâmplă, aceasta reacție va fi mai curând moderată sau severă decât ușoară. Pe de altă parte, la acești pacienți efectul adrenalinei administrată intramuscular este redus, motiv pentru care administrarea adjuvantă de glucagon i.v. poate fi necesară. În ansamblu, datorită riscurilor totuși reduse, nu este necesară întreruperea terapiei betablocante la pacienții ce urmează a efectua o examinare cu contrast administrat intravascular.

3.1.1.2. Tratament

Tratamentul unei reacții adverse acute după administrarea unei substanțe de contrast reprezintă un motiv de mare anxietate pentru toți cei implicați. Sunt mai multe studii ce arată că foarte mulți radiologi nu se simt pregătiți sau încrezători în managementul unor astfel de situații și în mod particular în cazul celor severe. Rezultă de aici necesitatea pregătirii specifice a personalului din laboratoarele de radiologie. O pregătire certificată permanentă, periodică, atât teoretică cât și practică. (Thomsen și Webb, 2014).

Un alt element cheie pentru un răspuns rapid și corect în cazul apariției unei reacții acute de hipersensibilitate îl reprezintă dotarea laboratorului de radiologie cu toate echipamentele, instrumentele și medicamentele necesare intervenției.

Atitudinea terapeutică recomandată în cazul reacțiilor adverse de hipersensibilitate imediate este prezentată în cele ce urmează:

Reacții acute ușoare:

- ▶ asigurarea unei linii venoase
- ▶ monitorizarea semnelor vitale
 - *prurit, urticarie/eritem localizat*:
 - Antihistaminic oral
 - Clorhidrat de difenhidramină (Calmaben) 50mg p.o. - adulți și copii peste 12 ani *sau*
 - Difenhidramina (Benadryl) 25-50 mg p.o. *sau*
 - Fexofenadină (Allegra) 120mg p.o. - adulți și copii peste 12 ani *sau*
 - Loratadină (Claritine) 10 mg p.o. adulți și copii peste 30kg
 - *greață, vărsături, amețeli*:
 - tratament suportiv - adm fluide NaCl 0,9% / soluție Ringer (SR)
 - antiemetice - Ondansetron 4mg i.v.

Reacții acute moderate:

- ▶ asigurarea liniei venoase

- ▶ monitorizarea funcțiilor vitale
- ▶ apelarea eventual a echipei de urgență
 - *urticarie progresivă/diseminată*
 - Antihistaminic oral
 - Clorhidrat de difenhidramină 50mg p.o. - adulți și copii peste 12 ani *sau*
 - Loratadina (Claritine) 10 mg p.o. adulți și copii peste 30 kg *sau*
 - Difenhidramina (Benadryl) 25-50 mg p.o./i.m. *sau*
 - Cetirizine (Zyrtec) 10 mg p.o. adulți și copii peste 12 ani
 - Adrenalină i.m.
 - EpiPen 300 (0,3mg adrenalină) - adulți și copii peste 30 kg
 - EpiPen 150 (0,15mg adrenalină) - copii 15-30 kg
 - *eritem difuz*
 - normotensiv -> fără tratament
 - hipotensiv:
 - -> expansiune volemică cu SF/SR 1000 ml i.v.
 - -> refractar: Adrenalină i.m. (EpiPen 300 sau EpiPen 150)
 - *bronhospasm (tuse, dispnee, sibilante)*
 - O₂ pe mască - 6-10 L/min
 - Inhalant beta agonist (Ventolin) - 1-2 pufuri (100mcg/puf) repetate de până la 3 ori
 - Refractar: Adrenalină i.m. (EpiPen 300 sau EpiPen 150)
 - *angioedem (edem facial fără dispnee, disfonie, respirație șuierătoare, senzația de contracție a gâtului fără dispnee)*
 - Adrenalină i.m.
 - EpiPen 300 (0,3mg adrenalină) - adulți și copii peste 30 kg
 - EpiPen 150 (0,15mg adrenalină) - copii 15-30 kg

Reacții acute severe

- ▶ asigurarea liniei venoase
- ▶ monitorizarea funcțiilor vitale
- ▶ apelarea echipei de urgență
 - *hipotensiune arterială cu tahicardie* - reacție anafilactoidă - (tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg și AV > 100 bpm)
 - O₂ pe mască - 6-10 L/min
 - Ridicarea membrelor inferioare la 60°

- Expansiune volemică cu SF/SR 1000 ml i.v. in bolus
- Adrenalină i.v. -> 0,1-0,3 mg (1-3 ml in diluție 1:10.000) administrată lent in perfuzia cu fluide; doza se poate repeta la 1-2' până la 1 mg (10 ml)
- *hipotensiune arterială cu bradicardie* - reacție vaso-vagală - (tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg, AV < 60 bpm)
 - O₂ pe mască - 6-10 L/min
 - Ridicarea membrelor inferioare la 60°
 - Expansiune volemică cu SF/SR 1000 ml i.v. in bolus
 - Refractor: Atropină 0,6-1,0 mg i.v. administrată lent urmată de flash de soluție salină. Se poate repeta până la o doză maximă de 2-3 mg
- *hipertensiune arterială* (TAS < 200 mmHg, TAD > 120 mmHg)
 - O₂ pe mască - 6-10 L/min
 - Labetol 20 mg i.v. lent; se poate dubla doza la fiecare 10'
 - Dacă nu este disponibil:
 - Nitroglicerina s.l. 0,5 mg/tb; repetat la fiecare 5-10' și
 - Furosemid 20-40 mg i.v. lent
- *edem pulmonar* (dispnee cu tahipnee, tuse productivă, tegumente palide și reci, cianoză a buzelor și extremităților)
 - poziție semișezândă
 - O₂ pe mască - 6-10 L/min
 - Furosemid 20-40 mg i.v. lent in cca 2
- *edem laringian* (dispnee extremă, tuse productivă, tegumente palide și reci, tahipnee, cianoză a buzelor și extremităților)
 - O₂ pe mască - 6-10 L/min
 - Adrenalină i.v. -> 0,1-0,3 mg (1-3 ml in diluție 1:10.000) administrată lent într-o perfuzia cu fluide; doza se poate repeta la 1-2' până la 1 mg (10 ml) sau
 - Adrenalină i.m. -> Epipen 300 (adulți și copii peste 30 kg) sau Epipen 150 (copii 15-30 kg)
- *convulsii*
 - poziționare in decubit lateral drept
 - O₂ pe mască - 6-10 L/min
 - Diazepam 5-10 mg i.v. lent
- *stop cardio-respirator* (pacient neresponsiv, fără puls, nu respiră sau respirații agonice, tegumente inițial palide apoi cianotice)
 - securizarea căilor aeriene
 - apelarea echipajului de urgență
 - demararea manevrelor de resuscitare (masaj cardiac extern inițiat rapid, in mijlocul sternului, cu un raport compresii/respirații de 30:2, menținut continuu)

- defibrilarea - se aplică cât mai precoce un singur șoc de obicei (360 J la defibrilatoarele unipolare)
- reluarea masajului cardiac extern (30:2)
- droguri - Adrenalină 1 mg i.v. la 3-5 min

În concluzie, indiferent de severitatea reacției adverse acute, menținerea/asigurarea liniei venoase și monitorizarea semnelor vitale sunt manevre absolut elementare și obligatorii. Observarea atentă a pacientului este necesară, urmărind calitatea vocii, respirației sau colorația/aspectul tegumentelor. Reacțiile ușoare se remit de obicei de la sine și doar rareori este necesar un tratament medicamentos. Oricum, este absolut obligatorie ținerea sub observație a pacientului până când simptomatologia este complet remisă, deoarece există posibilitatea ca o reacție inițial ușoară să se agraveze.

În cazul reacțiilor moderate sau severe este necesară administrarea de oxigen pe mască, de preferat cu urmărirea puls-oximetriei. Deasemenea trebuie considerată aspirarea secrețiilor. Un alt element de reținut se referă la administrarea adrenalinei. Doza corectă de adrenalina depinde de calea de administrare, cu o concentrație de 1:1000 în situația administrărilor intramusculare și de 1:10.000 pentru administrările intravenoase. Acestea din urmă sunt rezervate situațiilor severe, amenințătoare de viață, în restul cazurilor fiind preferată calea intramusculară de administrare a adrenalinei.

Nu în ultimul rând, solicitarea de sprijin din partea echipei de urgență nu trebuie nici supralicitată dar nici întârziată.

Dotarea necesară oricărui centru de radiologie unde se folosesc substanțe de contrast administrate intravasculare, este prezentată în tabelul 5.

3.1.1.3. Recomandări pentru reducerea riscului reacțiilor adverse acute

Abordarea pacienților ce urmează a efectua o examinare cu contrast intravascular trebuie să urmărească următoarele obiective generale:

- să se asigure că utilizarea contrastului este adecvată pentru pacient și pentru indicația respectivă,
- să evalueze raportul risc/beneficiu, respectiv să stabilească dacă circumstanțele clinice justifică efectuarea examinării cu contrast chiar în condițiile unor posibile reacții adverse,
- să se asigure că are la dispoziție tot necesarul de intervenție în cazul apariției unor reacții adverse.

Tabel 5 - Dotarea necesară obligatorie a centrelor de imagistică CT / IRM

<i>Barem medicamentos</i>	<i>Logistică</i>
---------------------------	------------------

<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalina 1mg/1 ml (1:1000, 1 ml pentru injectarea s.c./i.m) • EpiPen 150 și 300 • Lidocaina (Xilina) 10 mg/ml • Atropina 1 mg/ml • Dopamina 5 mg/ml • Aspirina 325 mg • Corticoizi (Hemisuccinat de hidrocortizon 100 mg/2ml, Solumedrol 500 mg/7,8 ml) • Antihistaminice (Claritine 10mg, Aerius 2,5 mg, Tavegyl 1mg, Calmaben 50 mg, Zyrtec 10 mg, Allegra 120 mg) • Nitroglicerina 0,5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • 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) • Betablocant (cu efect și pe receptorii alfa 1 - Labetalol) • Diuretic (Furosemid 20 mg/2 ml solutie injectabilă) • Anticonvulsivant (diazepam 5mg/ml) • Solutie Ringer (SR) • Ser fiziologic (SF) 500 ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Batista, • Pipa Guedel Copa, • Masca, • Sonde IOT, • Masca laringiana • Seringi, ace • Leucoplast • Balon, burduf cu valva unidirectionala • Stetoscop • Perfuzii (truse, branule, catetere, garou, tampon, alcool) 	<ul style="list-style-type: none"> • Laringoscop • Defibrilator • Oxigenator • Puls oximetru • Tensiometru • Stetoscop • Monitor de functii vitale • Aspirator
--	--	--	--

Realizarea acestor obiective depinde de obținerea unui istoric amănunțit și adecvat pentru fiecare pacient, considerând riscurile și beneficiile utilizării sau evitării contrastului intravascular, de pregătirea corectă a pacientului pentru examinare și de disponibilitatea, exprimată în resurse materiale și umane, de a reacționa în cazul unor evenimente adverse.

a) **Identificarea factorilor de risc** - Chiar dacă riscul unor evenimente adverse după utilizarea de contrast intravascular este mic (0,6% pentru PCI și 0,01-0,22% pentru SCGd), există factori care pot crește acest risc, fără însă ca o reacție adversă neaparat să apară. (Jung et al) În acest sens, chestionarul de consimțământ informat reprezintă principala modalitate avută la dispoziție pentru identificarea factorilor de risc (mai sus prezentați). Orientat asupra istoricului medical al pacienților, afecțiunilor de care suferă și medicației concomitente, consimțământul informat trebuie să permită identificarea circumstanțelor care ar putea constitui fie o contraindicație la utilizarea contrastului intravascular fie o probabilitate crescută de apariție a unor evenimente adverse.

În situația identificării unuia sau mai multor factori de risc, medicul radiolog este cel care are datoria de a decide asupra oportunității administrării substanței de contrast sau/și utilizării premedicației corticosteroidiene.

- b) **Utilizarea unei tehnici adecvate** - Ca de fiecare dată trebuie cumpănită necesitatea administrării de contrast iodat sau paramagnetic în circumstanțele clinice date. PCI ideal ar trebui să fie nonionic, cu osmolaritate cât mai apropiată de cea a plasmii, cu vâscozitate redusă, stabil chimic și termic, inert biologic și, nu în ultimul rând, ieftin. În cazul SCGd, agentul ideal trebuie să fie macrociclic, nonionic, cu osmolaritate mică, vâscozitate mică, relaxivitate înaltă, preț redus. Din păcate încă nu există un produs de contrast iodat sau paramagnetic care să însumeze caracterele menționate, așa încât devine necesară selecția substanței de contrast dintre cele disponibile în funcție de caracteristicile pacientului și examinării.

Doza administrată nu trebuie să depășească doza recomandată iar ritmul de injectare trebuie să fie cel mai mic posibil. Încălzirea prealabilă a PCI este necesară pentru reducerea vâscozității, în special în cazul dimerilor nonionici. (Thomsen și Webb, 2014)

Administrarea contrastului trebuie făcută doar pe branulă, nu pe ac. Branula trebuie menținută în poziție încă 30 minute după terminarea examinării, timp în care pacientul este ținut sub observație (intervalul în care apare majoritatea evenimentelor adverse acute).

Chiar dacă injectarea s-a făcut paravenos, atunci când se bănuiește absorbția sau scurgerea contrastului în circulație, măsurile ce trebuie a fi urmate sunt aceleași ca în cazul unei administrări (corecte) intravasculare.

- c) **Pretestarea** - Administrarea intradermică a substanței de contrast pentru a testa probabilitatea apariției reacțiilor adverse **nu s-a dovedit utilă** în scăderea riscului apariției acestora și **nu este recomandată**. (Laroche et al, 1998, Trcka et al, 2008, Yamaguchi et al, 1991)
- d) **Premedicația** - Are drept scop **diminuarea** probabilității de apariție a unei reacții alergice la pacienții cu risc crescut. Glucocorticoizii leagă și blochează genele proinflamatorii, cum ar fi interleukina-1, pentru a produce efecte antiinflamatorii. Acești agenți afectează, de asemenea, migrarea neutrofilelor, funcția macrofagelor și producerea și degranularea citokinelor de către mastocite, ceea ce duce la scăderea eficacității sistemului imunitar înăscut, care de obicei activează imediat și independent anticorpii preformați. De aceea premedicația corticosteroidiană poate reduce reacțiile ușoare sau moderate, de exemplu la un pacient cu antecedente de urticarie difuză după administrarea i.v. a unui produs de contrast iodat. Reacțiile severe pot totuși să apară, cu o rată mai mică, nerăstând același beneficiu în răspunsul la premedicația cu steroizi. Așadar, premedicația nu trebuie considerată un panaceu pentru că ea doar diminuează, fără a putea exclude complet, probabilitatea unei reacții adverse acute. (O'Malley et al, 2011).

Premedicația steroidiană este recomandată doar pacienților care au avut reacții moderate sau severe la aceeași clasă de substanță de contrast și care au necesitat tratament.

Nu se recomandă premedicație sau evitarea administrării contrastului în alte cazuri: reacții alergice la alte substanțe (inclusiv crustacee marine, topice iodate sau substanțe de contrast din alte clase), astm bronșic, alergii sezoniere, alergii multiple la alimente sau medicamente.

Sunt descrise mai multe scheme de premedicație. Preferată este premedicația orală în detrimentul celei parenterale datorită prețului scăzut, ușurinței în administrare și suportului științific în literatură. (O'Malley et al, 2011) Pot fi folosite în acest sens Prednisonul sau Metilprednisolonul administrate fracționat începând cu 12-13 ore înaintea examinării și asociate eventual cu un antihistaminic H1. Antihistaminicul singur nu poate reduce rata de apariție a reacțiilor adverse, dar integrat în aceasta schemă poate contribui la reducerea frecvenței urticariei, angioedemului sau simptomelor respiratorii. (Greenberger et al, 1985) În cazul pacienților care nu pot înghiți/nu pot urma premedicația orală, fiecare doză de prednison este înlocuită de 200 mg hidrocortizon administrat intravenos.

În cazul urgențelor, pentru pacienții cu reacție alergică la aceeași clasă de substanță de contrast se poate recurge la una din schemele de premedicație accelerată. Este important de reținut că schemele de premedicație cu durată mai mică de 4-5 ore nu s-au demonstrat a fi eficiente. Dacă situația clinică o cere, atunci poate fi administrată substanța de contrast chiar în absența premedicației, având în vedere ca toate resursele necesare acordării primului ajutor să fie mobilizate.

În cazul pacienților în tratament cronic corticosteroidian, se procedează la reducerea dozelor premedicației cu o cantitate echivalentă cu doza terapeutică cronică steroidiană a pacientului. Dacă este vorba despre un tratament steroidian de suplere atunci nu este necesară ajustarea dozelor premedicației.

Riscurile premedicației sunt mici. (Lasser et al, 1988) Ele pot fi directe sau indirecte. Riscurile directe includ leucocitoză tranzitorie, hiperglicemie tranzitorie și de obicei asimptomatică și riscul de infecție. (Davenport et al, 2010) Difenhidramina poate asocia somnolență. La unii pacienți au fost înregistrate reacții alergice la produsele utilizate pentru premedicație. Riscurile indirecte ale premedicației se referă la întârzierea diagnosticului și tratamentului dar și la creșterea costurilor de spitalizare datorită duratei sale relativ mari.

Uneori este posibilă apariția unei așa numite reacții de tip alergic paradoxale cu ocazia injectării unui produs de contrast la un pacient premedicat corect. Rata de apariție a unor astfel de reacții paradoxale este de 2,1%, de 3-4 ori mai mare decât rata reacțiilor acute ordinare în populația generală. (Mervak et al, 2015) Severitatea lor este apreciată după același index ca și reacțiile obișnuite acute. (Freed et al, 2001, Davenport et al, 2009) Pacienții cu cel mai mare risc de apariție a reacțiilor moderate sau grave sunt cei cu alergii severe la orice substanță sau medicament, inclusiv materiale de contrast iodate, cei care au mai mult de patru alergii și cei cu utilizare cronică a corticosteroizilor pe cale orală. În marea majoritate (cca 80%) a cazurilor de pacienți premedicați și cu reacție paradoxală în antecedente, aceasta nu se va repeta în caz de reinjectare a unui produs de contrast din aceeași clasă. Dacă totuși reapar, ele au aceeași severitate cu reacția paradoxală anterioară.

Având în vedere compromisurile între ceea ce este cunoscut și încă necunoscut cu privire la beneficiile și efectele negative ale premedicației, aceasta poate fi luată în considerare în următoarele situații și scenarii:

- **Premedicația orală**

- pacienți ambulatori cu reacție de tip alergic în antecedente la aceeași clasă de substanță de contrast cu cea care urmează a fi folosită (PCI-PCI sau SCGd-SCGd).
- pacienți internați sau din UPU cu reacție de tip alergic la aceeași clasă de substanță de contrast și la care utilizarea premedicației nu întârzie diagnosticul și decizia terapeutică.
 - varianta 1
 - 50 mg prednison per os cu 13 ore, 7 ore, și 1 oră înainte de administrarea substanței de contrast plus 50 mg difenhidramina per os cu 1 ora înainte de administrarea substanței de contrast
 - varianta 2
 - 32 mg metilprednisolon per os cu 12 ore și 2 ore înainte de administrarea substanței de contrast plus 50 mg difenhidramina per os cu 1 ora înainte de administrarea substanței de contrast

- **Premedicația accelerată**

- pacienți ambulatori cu reacție de tip alergic în antecedente la aceeași clasă de substanță de contrast cu cea care urmează a fi folosită (PCI-PCI sau SCGd-SCGd) și care nu au fost premedicați iar examinarea nu poate fi reprogramată.
- pacienți internați sau din UPU cu reacție de tip alergic la aceeași clasă de substanță de contrast și la care utilizarea premedicației orale întârzie diagnosticul și decizia terapeutică.
 - varianta 1
 - Metilprednisolon sodiu succinat (Solu-Medrol®) 40 mg IV imediat și apoi din 4 in 4 ore până la administrarea contrastului plus difenhidramina 50 mg IV cu 1 oră înaintea administrării substanței de contrast
 - varianta 2
 - Hidrocortizon sodiu succinat (Solu-Cortef®) 200 mg IV imediat și apoi din 4 in 4 ore până la administrarea substanței de contrast plus difenhidramina 50 mg IV cu 1 oră înaintea administrării substanței de contrast
 - varianta 3
 - Sulfat sodic de Dexametazonă (Decadron®) 7.5 mg IV imediat și apoi din 4 in 4 ore până la administrarea substanței de contrast plus difenhidramina 50 mg IV cu 1 oră înainte de administrarea contrastului
 - varianta 4

- Metilprednisolon sodiu succinat (Solu-Medrol®) 40 mg IV sau hidrocortizon sodiu succinat (Solu-Cortef®) 200 mg IV, plus difenhidramina 50 mg IV din oră în oră până la administrarea substanței de contrast

Un ultim aspect legat de premedicație se referă la asocierea sa cu schimbarea produsului de contrast utilizat la reinjectare. Dacă este posibilă aflarea agentului de contrast responsabil de reacția adversă anterioară (și acest lucru este extrem de complicat deseori) atunci premedicația împreună cu utilizarea unui alt produs din aceeași clasă este demonstrat ca au cea mai mare eficacitate în reducerea ratei reacțiilor adverse recurente. (Abe et al, 2016, Park et al, 2016)

- e) **Asigurarea resurselor materiale și umane pentru tratamentul reacțiilor adverse** - Toate laboratoarele de radiologie unde se administrează intravascular substanțe de contrast iodate sau paramagnetice trebuie să fie complet dotate cu medicamentele, instrumentele și echipamentele necesare acordării primului ajutor. Este absolut necesară revizia periodică a aparaturii dar și a truselor de urgență (pentru a preveni ieșirea din termenul de valabilitate a medicamentelor și materialelor sanitare). Personalul laboratorului de radiologie trebuie să fie antrenat pentru recunoașterea și tratamentul de primă linie al reacțiilor adverse acute. Este absolut utilă absolvirea unor cursuri de basic life support (BLS) și apoi verificarea periodică a cunoștințelor atât teoretic cât și practic. Menținerea în alertă a personalului din acest punct de vedere nu va face altceva decât să optimizeze timpul de răspuns și calitatea acestuia în cazul unor evenimente adverse.

De reținut:

1. Premedicația cu corticosteroizi, asociată sau nu cu antihistaminice, reduce probabilitatea sau severitatea reacțiilor anafilactoide, dar nu reduce probabilitatea deceselor prin reacții paradoxale.
2. Premedicația corticosteroidiană trebuie inițiată cu cel puțin 6 ore înaintea administrării contrastului pentru a fi eficientă.

3.1.2. Reacții adverse întârziate

Deși cele mai multe reacții de tip alergic apar în prima oră după administrare și multe dintre ele în primele 5 minute, există și cazuri rare de reacții adverse care apar între 1 oră și 1 săptămână după injectarea de substanțe de contrast în special iodate. Reacțiile întârziate sunt mai frecvente la adulții tineri, la femei și la pacienții cu antecedente alergice la substanța de contrast. Incidența lor este de 10,9% pentru dimerii izo-osmolari și de 5%-6% pentru agenții de contrast monomerici hiposmolari. (Christiansen et al, 2000, Loh et al, 2010) Pacienții aflați în tratament cu interleukina 2 sau cei care au terminat cura de interleukina 2 în ultimile 6 luni dinaintea administrării contrastului, au un risc mai mare și trebuie atenționați asupra posibilității apariției unor reacții întârziate, alte precauții specifice nefiind necesare. (Choyke et al, 1992, Webb et al, 2003)

Aceste reacții întârziate, în special tegumentare, sunt de obicei sunt ușoare până la moderate și se auto-limitează. Ele includ erupții cutanate maculo-papulare, urticarie și eritem. Nu necesită decât

arareori tratament sau tratamentul este doar simptomatic. Reacțiile întârziate tegumentare apar numai după utilizarea de PCI, ele nefiind descrise și după administrarea unei SCGd.

Deși patogeniza reacțiilor întârziate nu este înțeleasă complet, este demonstrat că multe dintre aceste reacții sunt mediate de celule T. (Brockow et al, 2005, Vernassiere et al, 2004) În general, premedicația pentru administrarea viitoare a agenților de contrast din aceeași clasă nu este justificată decât dacă pacientul ar fi prezentat o reacție adversă severă.

De reținut:

1. Pentru a minimiza riscul administrării mediilor de contrast iodate sau paramagnetice, laboratoarele de radiologie și imagistică medicală trebuie să aibă pus la punct un sistem riguros de identificare a pacienților cu risc crescut de reacții adverse. Elementul de bază în acest sens îl reprezintă **chestionarul din fișa de consimțământ**.
 - a. chiar dacă medicația blocantă beta-adrenergică nu pare a crește semnificativ incidența reacțiilor anafilactoide, acestea dacă apar sunt de obicei moderate sau severe. Mai mult decât atât, efectele adrenalinei administrată intramuscular la pacienții sub tratament beta-blocant sunt reduse. Astfel, pe lângă adrenalină, administrarea intravenoasă de glucagon reprezintă o soluție la acești pacienți.
 - b. Informațiile importante ce trebuie obținute de la pacient sau de la clinician înaintea administrării contrastului se referă la:
 - i. reacție alergică în antecedente la o substanță de contrast (cum s-a manifestat, când și unde s-a întâmplat evenimentul, la ce substanță de contrast, a avut sau nu nevoie de tratament)
 - ii. reacție alergică semnificativă la alte substanțe
 - iii. antecedente de astm sau eczemă
 - iv. tratament curent cu beta-blocanți adrenergici.
2. În cazul pacienților cu risc crescut de reacție anafilactoidă:
 - a. stabiliți dacă utilizarea contrastului este absolut necesară, studiul nativ nefiind suficient
 - b. considerați utilizarea unei alte tehnici imagistice care să nu necesite utilizarea de contrast din aceeași clasă
 - c. dacă totuși utilizarea substanței de contrast este decisă după analiza raportului risc-beneficiu, atunci:
 - i. dacă este posibil să identificați SC responsabilă pentru reacția anafilactoidă din antecedente, atunci utilizați o substanță de contrast din aceeași clasă dar diferită de cea

în cauză (de exemplu folosiți un compus iodat izo-osmolar în locul unuia non-ionic hipo-osmolar)

- ii. puteți utiliza una dintre schemele de premedicație
- iii. păstrați branula și urmăriți atent pacientul încă 30 minute după injectare
- iv. aveți asigurat tot necesarul de echipamente și medicamente pentru intervenție promptă

3.1.3. Reacții adverse tardive

Reacțiile adverse tardive sunt evenimente ce survin la un interval mai mare de o săptămână de la administrarea produsului de contrast. În această categorie sunt incluse tireotxicoza și fibroza sistemică nefrogenică ce pot apărea după utilizarea agenților de contrast iodati și respectiv a celor paramagnetici.

3.1.3.1. Tireotxicoza

Producția de hormoni tiroidieni este dependentă de aportul adecvat de iod. Excesul de iod este în general bine tolerat, eventuale disfuncții tiroidiene putând apărea doar la pacienții susceptibili. Mediile de contrast iodate utilizate în mod obișnuit în diversele examinări radiologice și proceduri intervenționale determină expunerea masivă la ioduri a glandei tiroide, așa cum am arătat deja în acest volum.

În pacienții eutiroidieni excesul de iod persistă cca 4-8 săptămâni după administrare și poate asocia doar ușoare și reversibile modificări ale funcției tiroidiene (o scădere mică urmată imediat de o creștere a T3 și a T4 liber, precum și o scădere a TSH urmată de creșterea sa rapidă - toate în limite normale). Mecanismul autoreglator prin care la pacienții normali o cantitate mare de iod ingerat inhibă acut sinteza hormonului tiroidian în celulele foliculare (indiferent de nivelul seric al TSH-ului), printr-un blocaj de organificare a iodurilor, este cunoscut sub numele de efect Wolff-Chaikoff. (Wolff-Chaikoff, 1948) Acest efect este tranzitoriu și durează cca 8-10 zile fiind urmat de așa numitul “fenomen de scăpare” ce constă în reluarea activității TPO de oxidare a iodului anorganic cu sinteza consecutivă a hormonilor tiroidieni.

Administrarea de iod la pacienți cu funcție tiroidiană deja alterată, pe fondul inhibării efectului Wolff-Chaikoff, poate conduce la hipersecreția de hormoni tiroidieni, fenomen cunoscut ca efectul Jod-Basedow. Hipertiroidismul Jod-Basedow se dezvoltă de obicei în decurs de 2 până la 12 săptămâni de la administrarea contrastului, pe măsură ce iodul este utilizat pentru formarea de noi hormoni. (Serrano-Nascimento et al, 2014)

Prin urmare, dacă în cazul pacienților cu tiroidă normală această expunere nu are efecte notabile, la pacienții cu afecțiuni tiroidiene preexistente poate conduce la instalarea tireotxicozei (sindromul clinic metabolic rezultat din creșterea nivelului seric al nivelului hormonilor tiroidieni, în particular a tiroxinei libere și tri-iod-tironinei). Chiar dacă tireotxicoza contrast indusă este de obicei o afecțiune autolimitantă, recunoașterea ei este esențială pentru că nediagnosticată se poate complica cu furtuna tiroidiană (criza toxică tiroidiană), o condiție cu risc vital (inclusiv aritmii atriale, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială pulmonară, embolism cerebro-vascular și pulmonar și cardiomiopatie).

În contrast cu cele menționate mai sus, imposibilitatea de inhibare a efectului Wolff-Chaikoff poate conduce la hipotiroidism (contrast indus). Această condiție nu este întâlnită însă decât la pacienți cu afecțiuni tiroidiene în antecedente (tiroidită autoimună, boală Graves eutiroidiană, tiroidită postpartum). Hipotiroidismul este de obicei tranzitoriu, cu reluarea funcției tiroidiene normale în 3-4 săptămâni după expunerea la iod. toți pacienții cu hipotiroidism contrast indus trebuie monitorizați pentru că o parte dintre ei ar putea dezvolta un hipotiroidism permanent (pe fondul afectării tiroidiene preexistente). (Rhee et al, 2012)

Conform orientărilor actuale, hipertiroidismul manifest reprezintă contraindicația absolută pentru administrarea intravasculară a unei substanțe de contrast iodate. Evaluarea de rutină a funcției tiroidiene înainte de o scanare CT cu contrast nu este indicată. Cu toate acestea, este necesară monitorizarea cu atenție după expunerea la PCI a pacienților la risc (boală Graves netratată, gușă multinodulară, autonomia tiroidiană, în special la vârstnici și/sau în zonele cu dietă deficitară în iod). (Mushtaq et al, 2009) Încă nu sunt date suficiente care să susțină utilizarea unei terapii profilactice (cu tionamide sau perclorat) pentru tireotxicoza contrast indusă. Ghidurile de practică endocrinologică doar sugerează în prezent un tratament profilactic cu metimazol sau perclorat de potasiu (200 mcg de 2-3 / zi) la pacienții cu risc mare de tireotxicoză sau la cei cu aritmii cardiace.

În ceea ce privește interacțiunea PCI cu scintigrafia diagnostică și terapiile cu iod radioactiv, trebuie avute în vedere recomandările Asociației Europene de Medicină Nucleară potrivit cărora scintigrafia tiroidiană sau tratamentul cu iod radioactiv nu trebuie efectuate în primele două luni după administrarea unui PCI administrat intravascular. Sau invers, dacă pacientul urmează a efectua scintigrafie tiroidiană/tratament cu iod radioactiv și o examinare CT cu contrast iodat, atunci se va începe cu scintigrafia sau cu injecția terapeutică cu iod radioactiv înainte de administrarea mediului de contrast iodat la computer tomograf.

De reținut:

1. Pacienții cu hipertiroidism cunoscut sau suspectat clinic sau biologic, trebuie testați și, dacă se impune, tratați de endocrinolog (de obicei cu beta-blocant și carbimazol)
2. Administrarea în situații de urgență justificate a contrastului iodat la pacienții cu hipertiroidism cunoscut netratat trebuie făcută cu avizul endocrinologului înainte sau măcar după injectare (ținând cont de faptul ca tireotxicoza apare la 3-6 săptămâni după utilizarea contrastului iodat).

3. Pacienții cunoscuți cu nodul tiroidian funcțional, cu sau fără gușă multinodulară asociată, sunt considerați la risc de tireotxicoză după utilizarea de contrast iodat chiar în absența semnelor clinice sau biologice de hipertiroidism. În astfel de situații, pacienții trebuie informați asupra riscurilor și monitorizați în săptămânile următoare administrării de iod.
4. Nu se recomandă tetarea de rutină a funcției tiroidiene la toți pacienții cu gușă multinodulară înaintea administrării unui PCI.

3.1.3.2. Fibroza sistemică nefrogenică

Fibroza sistemică nefrogenică (FSN) reprezintă o reacție adversă serioasă, uneori fatală, a substanțelor de contrast pe bază de gadolinium la pacienții cu afecțiuni renale acute sau cronice severe.

FSN a fost descrisă pentru prima dată în 2000 drept o afecțiune întâlnită la pacienți cu boală renală în stadiul terminal și în particular la dializați. Deși sunt comunicate și cazuri izolate de FSN fără expunere prealabilă la SCGd, din 2006 este unanim acceptat postulatul conform căruia administrarea unui produs de contrast pe bază de gadolinium reprezintă un factor necesar în dezvoltarea bolii. (Grobner et al, 2006, Marckmann et al, 2006)

Mecanismul nu este pe deplin înțeles, dar constă se pare în disocierea ionilor de Gd din chelați la pacienții cu disfuncție renală și timpul circulator prelungit datorită deprecierii clearance-ului produsului de contrast. În aceste condiții, gadoliniumul liber se leagă de anioni și formează precipitate insolubile care se depun în țesuturi unde inițiază o reacție fibrotică prin activarea fibrocitelor circulante. (Collidge et al, 2007, Abraham et al, 2008) Această ipoteză este susținută de prezența de gadolinium în țesuturile afectate în cantități mai mari comparativ cu țesuturile neafectate la pacienții cu FSN. (Christensen et al, 2011)

Debutul este la câteva luni până la câțiva ani chiar de la administrarea contrastului. Primele afectate sunt tegumentele, sub forma unor placarde indurate eritematoase, pruriginoase și dureroase ce pot asocia limitarea mișcărilor în articulații. Atingerea cutanată afectează inițial membrele inferioare și apoi se extinde către trunchi și membrele superioare. Fața și gâtul în general rămân neafectate. Modificările fibrotice tisulare pot afecta la un moment dat și organele interne, plămâni, inima, diafragma, ficatul sau rinichii, simptomatologia fiind și mai severă în aceste cazuri, cu evoluție posibilă spre exitus. Diagnosticul de FSN este unul clinico-patologic, criteriul major reprezentându-l aspectul tipic al modificărilor tegumentare. Detectarea gadoliniumului în țesuturi este extrem de laborioasă și nu este considerată o cerință pentru diagnostic în prezent.

Riscul de FSN este legat de tipul chelatului de gadolinium utilizat, de dozele cumulative și de starea funcției renale a pacientului.

A. Producții de contrast pe bază de gadolinium

Începând cu anul 2006, de când rolul SCGd în patogenia FSN a fost dovedit, numeroase studii au arătat implicarea diferențiată a SCGd utilizate, cel mai probabil în funcție de proprietățile lor chimice. Această constatare este demonstrată de faptul că în marea majoritate a cazurilor de FSN, doar unii agenți de contrast au fost incriminați. Este vorba despre chelați lineari nonionici, mai puțin stabili, din care ionii de Gd pot mai ușor disocia. (Reilly et al, 2008, Michaely et al, 2017, Nandwana et al, 2015)

În acest sens, Agenția Europeană a Medicamentului (EMA, 2017), folosind atât constatările directe cât și datele de laborator, a realizat o clasificare a produșilor de contrast pe bază de gadolinium în funcție de riscul de FSN după utilizarea lor la pacienții vulnerabili:

a) risc înalt de FSN

- Gadodiamide (Omniscan®)
Ligand: chelat linear nonionic (DTPA-BMA)
- Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®)
Ligand: chelat linear ionic (DTPA)
- Gadoversetamide (Optimark®)
Ligand: chelat linear nonionic (DTPA-BMEA)

b) Risc moderat

- Gadobenate dimeglumine (Multihance®)
Ligand: chelat linear ionic (BOPTA)
- Gadoxetate disodium (Primovist®, Eovist®)
Ligand: chelat linear ionic (EOB-DTPA)

c) Risc scăzut

- Gadobutrol (Gadovist®, Gadavist®)
Ligand: chelat ciclic nonionic (BT-DO3A)
- Gadoterate meglumine (Dotarem®, și produsele generice - Clariscan)
Ligand: chelat ciclic ionic (DOTA)
- Gadoteridol (Prohance®)
Ligand: chelat ciclic nonionic (HP-DO3A)

Totodată, EMA a elaborat și o serie de recomandări sau norme privind utilizarea diverselor SCGd:

- agenții cu risc înalt: este interzisă utilizarea lor intravenoasă; doar Gadopentetat dimeglubina (Magnevist) este admisă exclusiv pentru administrarea intraarticulară în artroRM.
- agenții cu risc moderat: este admisă utilizarea lor numai pentru studii hepato-biliare.
- agenții cu risc scăzut: - este necesară utilizarea lor în cele mai mici doze diagnostice posibile,

- administrați cu precauție la pacienții cu o rată a filtrării glomerulare (RFG) < 30 ml/min, respectând un interval de cel puțin 7 zile între două injectări,
- utilizarea la gravide doar în măsura în care examinarea este indispensabilă,
- testarea funcției renale (RFG) înaintea administrării nu este obligatorie, fiind indicată doar aprecierea prin chestionar a status-ului renal.

B. Expunerile repetate

FSN este mai frecvent întâlnită la pacienții expuși la o doză mare de Gd fie cu ocazia unei singure administrări, fie după administrări repetate în timp (luni, ani). Au fost însă raportate și câteva cazuri de boală după o singură administrare de gadolinium în doza recomandată. (0,1 mmol/kg). (Pryor et al, 2007)

Pe de altă parte, s-a constatat că majoritatea pacienților cu disfuncție cronică renală severă expuși la doze mari de Gd nu au dezvoltat FSN. (Shabana et al, 2008) Deasemenea au fost raportate cazuri de FSN la pacienți fără expunere cunoscută la gadolinium, așa cum am amintit deja. (Kallen et al, 2008)

C. Funcția renală alterată

Insuficiența renală, indiferent de cauza sau durata sa, reprezintă cel mai important factor de risc în apariția fibrozei sistemice nefrogenice după administrarea de SCGd.

- Boală renală cronică (BRC)
 - Reprezintă un proces fiziopatologic complex, cu etiologie multiplă, care are drept consecință alterarea ireversibilă a structurii și funcției nefronilor, conducând frecvent la boală cronică de rinichi terminală, situație în care supraviețuirea pe termen lung nu mai este posibilă în absența substituției cronice a funcției excretorii renale (dializă sau transplant renal). Termenul oarecum sinonim, dar nu superpozabil, este cel de insuficiență renală cronică (IRC), definită inițial ca o diminuarea progresivă a ratei filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min/1,73 mp suprafață corporală.
 - Conform cunoștințelor actuale se estimează că pacienții cu BRC severă (IRC 4, RFG = 15-29 ml/min/1,73 m²) sau în stadiul terminal (IRC 5, rata estimată a filtrării glomerulare < 15 ml/min/1,73 m²) au 1-7% șanse să dezvolte FSN după una sau mai multe expuneri la SCGd din prima grupă de risc. (Wertman et al, 2008) Totuși, cele mai multe cazuri de FSN au fost raportate la pacienții dializați cu IRC în stadiul terminal.
 - Numai 3% dintre cazurile de FSN au fost diagnosticate la pacienți cu IRC severă iar dintre aceștia, cei mai mulți avea rata de filtrare glomerulară mai apropiată de 15 decât de 29 ml/min/1,73 m². (Collidge et al, 2007)
- Insuficiența renală acută (IRA)
 - Este definită ca o reducere bruscă a funcției renale, măsurată prin declinul ratei estimate de filtrare glomerulară (RFG_e), în decurs de câteva ore până la câteva zile

- Apare de regulă pe rinichi anterior indemni dar și la pacienți cu disfuncție renală preexistentă
- 12-20% dintre cazurile de FSN au fost raportate la pacienți cu IRA intrinsecă survenită sau nu pe fondul unei disfuncții preexistente renale. (Abu-Alfa et al, 2011, Prince et al, 2008) Astfel se poate afirma ca atât IRA pe rinichi indemn cât și IRA pe disfuncție preexistentă reprezintă un factor de risc pentru FSN.

D. Alți posibili factori de risc ai FSN

Deoarece nu toți pacienții cu BRC severă sau în stadiul terminal dezvoltă FSN după administrarea i.v. de gadolinium, au fost căutate premisele implicării și a altor factori:

- acidoza metabolică sau medicație ce predispune la acidoză; (Peak et al, 2007)
- nivel crescut al fierului, calciului și/sau fosfatului; (High et al, 2007)
- terapie cu eritropoetină în doze mari; (Abu-Alfa et al, 2011)
- imunosupresia; (Wertman et al, 2008)
- vasculopatii diverse; (Swartz et al, 2003)
- infecții sau evenimente proinflamatorii acute. (Golding et al, 2008, Wiginton et al, 2008)

Pentru nici unul dintre factorii mai sus enumerați nu există în prezent studii documentate care să probeze responsabilitatea lor în apariția FSN. Din acest motiv screening-ul de rutină pentru identificarea lor înaintea administrării contrastului nu este recomandat.

În concluzie, având în vedere toate cele de mai sus, evaluarea riscului de FSN implică alegerea chelatului de gadolinium cel mai potrivit și identificarea pacienților cu posibilă afectare a funcției renale:

- **Alegerea chelatului de gadolinium** - această etapă este în prezent ușurată de prevederile EMA și ANM, prin care este posibilă utilizarea pentru administrări intravasculare doar a chelaților macrociclici din grupa a III-a. *Riscul de FSN la pacienți expuși la dozele recomandate de chelați macrociclici este suficient de mic sau chiar inexistent, astfel încât aprecierea funcției renale (prin teste de laborator) înaintea administrării este doar opțională.* Responsabilitatea radiologului, ca de altfel în toate cazurile, rezidă în aprecierea oportunității utilizării de contrast și, dacă acesta chiar este necesar, în utilizarea celor mai mici doze diagnostice posibile. Atunci când este necesară repetarea examinării la un interval scurt de timp, pentru pacienții la risc obligatoriu trebuie folosit doar un produs de contrast din grupa a III-a.

În ceea ce privește utilizarea chelaților lineari din grupa a II-a de risc, chiar dacă sunt acceptați numai pentru studii hepato-biliare și chiar dacă nu au excreție exclusiv renală, este absolut necesară identificarea pacienților cu risc de FSN înainte de administrarea lor (tabel 6).

Tabel 6 - Evaluarea funcției renale prin calcularea RFG înaintea administrării unui chelat din grupa a II-a	
pacienți dializați	RFGe nu este necesară; RFGe nu este utilă
pacienți cu IRA	RFGe nu este necesară; RFGe nu este utilă

Tabel 6 - Evaluarea funcției renale prin calcularea RFG înaintea administrării unui chelat din grupa a II-a	
pacienți internați	este necesară obținerea RFGe cu 1-2 zile înainte de administrarea SCGd
pacienți ambulatori fără RFGe la momentul examinării	în absența factorilor de risc nu este necesară calcularea RFGe în prezența factorilor de risc obțineți creatinina serică și RFGe
pacienți ambulatori cu RFG calculat și > 45	în absența factorilor de risc și cu RFG mai mare sau egal cu 60 - nu este necesară recalcularea RFGe în prezența factorilor de risc și/sau RFGe 45-59 este necesară determinarea creatininei și calcularea RFGe doar dacă RFGe precedent este mai vechi de 6 săptămâni
pacienți ambulatori cu RFG calculat și < 44	este necesară obținerea RFG cu 1-2 zile înainte de administrarea SCGd

- **Identificarea pacienților la risc** - presupune metode adaptate pentru pacienții ambulatori și pentru cei internați.

- pacienții ambulatori - doar simpla întrebare adresată pacientului referitoare la existența unor probleme renale nu reprezintă o metodă utilă de screening, deoarece s-a constatat că eșuează în detecția bolii cronice renale la majoritatea pacienților (inclusiv la cei cu RFGe < 30 ml/min/1,73 m²). (Coresh et al, 2005)

O metodă mult mai realistă și eficientă de identificare a pacienților cu disfuncție renală, constă în utilizarea unui *chestionar ce include factorii de risc ai unei funcții renale alterate*. Următoarea listă de factori de risc poate fi utilizată în acest sens, ea reprezentând o sinteză practic a principalelor date publicate (Choyke et al, 1998, Tippins et al, 2000):

- Istoric de boală renală, inclusiv:
 - dializa
 - rinichi unic
 - rinichi operat
 - tumora renală
- Istoric de hipertensiune arterială
- Istoric de diabet zaharat.

Există desigur mulți alți factori ce pot asocia deteriorări ale funcției renale, așa cum ar fi: mielomul multiplu, lupusul eritematos sistemic, infecțiile urinare sau anumite medicamente (antiinflamatorii nesteroidiene, diuretice, ciclosporina A, amfotericina, etc). Cu toate acestea, screening-ul de rutină pentru aceste cauze adiționale nu este recomandat fiindcă nu au putut fi stabilite beneficii suplimentare semnificative pentru siguranța pacientului.

Atunci când este identificat în urma chestionarului, un pacient ambulator cu risc de funcție renală alterată căruia urmează să i se administreze un chelat linear din grupa a II-a de risc, atunci este absolut necesară *aprecierea funcției renale prin teste de laborator*, respectiv determinarea creatininei serice și calcularea RFGe. Este suficient în acest sens, atunci când este posibil, consultarea rezultatului acestor determinări dacă nu sunt mai vechi de 30 de zile. În caz contrar este necesară solicitarea creatininei și RFGe-ului înainte de administrarea contrastului.

- pacienți internați - parametrii de retenție azotată vor fi obligatoriu determinați la toți pacienții internați (indiferent de boală sau secția în care aceștia sunt internați), cu 1-2 zile înainte de administrarea unui chelat de gadolinium din grupa a II-a de risc. Având în vedere acuratețea limitată a ratei estimate de filtrare glomerulară în detecția insuficienței renale acute, rămâne în responsabilitatea clinicianului identificarea pacienților (internați) cu posibilă leziune acută renală.

Alte recomandări generale pentru pacienții la risc:

- pacienți cu boală cronică renală în stadiul terminal dializați - este obligatorie utilizarea unui produs din grupa a III-a de risc, administrarea sa trebuind făcută cât mai aproape de ședința de hemodializă. Pentru pacienții anurici, fără funcție renală reziduală, este rezonabilă în măsura în care situația clinică o permite, utilizarea computer tomografiei în locul IRM.
- pacienții nedializați cu BRC stadiul 4 sau 5 (RFGe < 30 ml/min/1,73 m²) - trebuie utilizat un chelat macrociclic din grupa III.
- pacienți cu BRC stadiul 3 (RFG 30-59 ml/min/1,73 m²) - incidența FSN la pacienți cu BRC stadiul 3 stabilă este extrem de rară, astfel încât nu sunt necesare precauții speciale. (Poggio et al, 2005, Skluzacek et al, 2003)
- pacienți cu BRC stadiul 1 sau 2 (RFG 60-119 ml/min/1,73 m²) - pentru că nu sunt dovezi că acești pacienți ar fi la risc de dezvoltare a FSN, orice chelat de gadolinium poate fi folosit în siguranță.
- pacienți cu insuficiență renală acută - sunt la risc și dacă este nevoie pot fi folosiți doar chelați macrociclici din grupa a III-a. De reținut că datorită decalajului temporal între rata estimată de filtrare glomerulară (calculată pe baza valorilor creatininei serice) și rata actuală de filtrare glomerulară, nu este posibil diagnosticul de IRA pe baza unei singure determinări a RFGe.
- copiii - deoarece au fost raportate cazuri de FSN și la copii (nu mai mici de 6 ani), este necesar a se urmări aceleași precauții ca și în cazul adulților. (Nardone et al, 2014)

De reținut:

1. Utilizați chelații de gadolinium conform recomandărilor. Utilizarea de rutină este admisă doar pentru chelați macrociclici (Gadobutrol, Gadoterat meglumina, Gadoteridol) în cele mai mici doze

diagnostice posibile. Dintre chelații lineari, este permisă utilizarea gadopentetat dimegluminei doar pentru administrare intraarticulară în artroRM și a Gadobenat dimegluminei respectiv a Gadoxetatului disodiu exclusiv pentru studii hepato-biliare.

2. Funcția renală alterată reprezintă cel mai mare factor de risc pentru apariția FSN după administrarea intravasculară a unei SCGd.
3. Screening-ul de rutină pentru identificarea unei funcții renale alterate înaintea administrării contrastului paramagnetic nu este recomandat.
4. Pentru identificarea pacienților ambulatori cu risc de FSN după administrarea de SCGd, utilizați un chestionar ce include factorii de risc ai unei funcții renale alterate (istoric de boală renală -inclusiv dializa, rinichi unic, rinichi operat, tumoră renală- istoric de hipertensiune arterială, istoric de diabet zaharat). Dacă identificați un astfel de factor de risc, atunci solicitați creatininemia și RFG_e (nu mai vechi de 30 zile).
5. Pentru pacienții internați ce urmează a fi expuși la o SCGd, solicitați înaintea administrării parametrul de retenție azotată.
6. În cazul pacienților dializați, administrarea chelatului macrociclic trebuie făcută cât mai aproape de ora programată a ședinței de hemodializă.

3.2. Reacții adverse renale

3.2.1. Leziune renală acută postcontrast / Nefropatia contrast indusă

Leziunea renală acută post-contrast (LRA-PC) este un termen general folosit pentru a descrie deteriorarea bruscă a funcției renale ce apare în primele 48 ore după administrarea unui produs de contrast iodat. LRA-PC reprezintă un diagnostic corelativ atâta timp afectiunea poate apărea chiar dacă PCI a fost sau nu cauza deteriorării.(Baumgarten et al, 2008)

Nefropatia contrast indusă (NCI) este un termen specific ce descrie alterarea abruptă a funcției renale cauzată de administrarea intravasculară a unui PCI. Din acest motiv, NCI este un subgrup al LRA-PC, diagnosticul său fiind cauzativ. (Davenport et al, 2014)

Prin urmare cei doi termeni nu sunt interșanjabili, NCI nefiind sinonimă cu LRA-PC.

Din păcate nu există încă decât foarte puține studii ce permit separarea LRA-PC de NCI. (McDonald et al, 2016, Newhouse et al, 2013). De aceea incidențele raportate de diferitele studii sau observații clinice pentru LRA-PC includ de fapt o combinație între cele două entități (NCI = leziune renală acută cauzată de PCI și LRA-PC = leziune renală acută coincidentă dar nu cauzată de PCI).

Patogenie

LRA-PC poate fi datorată oricărui eveniment nefrototoxic (inclusiv NCI) care coincide cu administrarea intravasculară a mediului de contrast iodat. Datorită faptului că diagnosticul LRA-PC este bazat pe modificările nivelului seric al creatininei, fluctuațiile fiziologice ale acestei valori pot deasemenea contribui la incidența sa, în special la pacienții cu boală renală cronică. (Aurelio et al, 2014, Slocum et al, 2012) Pacienții cu nivel inițial ridicat al creatininemiei au fluctuații zilnice mai mari ale creatininei serice comparativ cu pacienții la care creatininemia inițială era normală.

Mecanismul patogenetic al NCI nu este încă pe deplin înțeles. Au fost incriminați în acest sens diferiți factori etiologici, printre care modificările hemodinamice renale (vasoconstricție) și toxicitatea directă tubulară. (Liu et al, 2012, Heinrich et al, 2005) Ambele mecanisme, osmotic și chemotoxic pot fi implicate. Efectul nefrotoxic al PCI poate fi proporțional cu doza necesară angiografiei (clasice) cardiace, această relație doză-toxicitate nefiind evidențiată și în cazul administrării intravenoase (în dozele uzuale). NCI poate fi întâlnită și la copii dar extrem de rar. (Ajami et al, 2010, Haight et al, 2003).

SCGd administrate conform recomandărilor nu asociază NCI decât în mod cu totul și cu totul excepțional. În cazul pacienților cu funcție renală alterată există însă riscul de FSN după administrarea de chelați de gadolinium. Deoarece gadoliniumul este radioopac (număr atomic mare), el poate fi folosit pentru examinări radiografice. Utilizarea sa în acest sens în prezent nu este acceptată și prin urmare producția de contrast pe bază de gadolinium nu trebuie folosiți în studii radiografice. Este important de reținut că în situația în care este utilizat un chelat de gadolinium pentru opacifierea vaselor la angiografia clasică, atunci efectul nefrotoxic al gadoliniumului este mai mare decât al PCI. (Briguori et al, 2006, Erley et al, 2004)

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul leziunii renale acute, conform criteriilor AKIN, se face dacă una din următoarele apare în decurs de 48 ore după un eveniment nefrotoxic (inclusiv expunerea la PCI) (Mehta et al, 2007):

- creștere în valoare absolută a creatininemiei ≥ 0.3 mg/dL (>26.4 μ mol/L)
- creștere procentuală a creatininei serice $\geq 50\%$ (≥ 1.5 ori peste nivelul de referință)
- oligurie cu debit urinar sub 0,5 ml/kg/oră

Întrucât aceste criterii diagnostice sunt utilizate pentru definirea leziunii renale acute organice (intrinseci) indiferent de etiologia sa, ele pot fi folosite și pentru definirea parametrilor LRA-PC și NCI.

Testele de laborator pentru aprecierea funcției renale

Testele de laborator pentru aprecierea funcției renale sunt utilizate atât înaintea administrării PCI, pentru a estima riscul de NCI cât și după administrarea acestuia pentru diagnosticul leziunii renale acute. Concentrația serică a creatininei reprezintă cel mai utilizat marker al funcției renale, deși are anumite limitări în măsurarea exactă a ratei de filtrare glomerulară. (Charlton et al, 2014, de Geus et

al, 2012, Waikar et al, 2012) În acest sens este cunoscută influența vârstei, masei musculare, statusului nutrițional și sexului pacientului asupra creatininemiei. Deasemenea este cunoscut și faptul că o creatininemie normală poate “masca” o depreciere a funcției renale; în acest sens nivelul seric normal al creatininei poate fi menținut chiar la o reducere a de ratei de filtrare glomerulară cu până la 50%.

Din aceste motive, metoda actuală recomandată pentru aprecierea funcției renale înaintea administrării contrastului este reprezentată de calcularea ratei estimate a filtrării glomerulare (pornind de la valoarea creatininei serice). (Thomsen și Webb, 2014) Formulele de calcul a ratei estimate de filtrare glomerulară sunt:

eGFR (ml/min/1.73 m²) =

- Femei cu creatinina serică (sCr) < 62 μmol/l: $144 \times (\text{sCr} / 62)^{-0.329} \times 0.993^{\text{vârsta}}$
 - Femei cu sCr > 62 μmol/l: $144 \times (\text{sCr} / 62)^{-1.209} \times 0.993^{\text{vârsta}}$
 - Bărbați cu sCr < 80 μmol/l: $141 \times (\text{sCr} / 80)^{-0.411} \times 0.993^{\text{vârsta}}$
 - Bărbați cu sCr > 80 μmol/l: $141 \times (\text{sCr} / 80)^{-1.209} \times 0.993^{\text{vârsta}}$
- (sCr în μmol/l; vârsta în ani)

Pentru toate ecuațiile x 1.159 la afroamericani. (Florkowski et al, 2011)

Trebuie menționat că și rata estimată de filtrare glomerulară are anumite limite de aplicare atâta vreme cât poate fi utilizată doar pentru nivele stabile ale disfuncției renale. Acest lucru este datorat creatininei serice, nivelul acesteia rămânând în urma modificărilor funcției renale, așa cum am arătat deja. Ori în cazul leziunilor renale acute nici funcția renală și nici creatininemia nu sunt stabile. Acesta este motivul pentru care utilizarea ratei estimate de filtrare glomerulară nu este recomandată în determinarea riscului de utilizare a PCI în cazul pacienților cu leziune renală acută.

Factorii de risc

Factorii de risc ai NCI pot fi împărțiți în două mari categorii:

- factori de risc care țin de pacient
 - factori de risc care țin de tehnica sau protocolul de examinare
- *Factorii de risc care țin de pacient*

Cel mai important factor de risc al NCI îl reprezintă insuficiența renală severă preexistentă.

Nu există niciun prag convenit asupra creșterii creatininei serice sau a diminuării RFG_e, dincolo de care riscul de NCI este considerat atât de mare încât mediul de contrast intravascular nu trebuie administrat niciodată. De fapt, deoarece fiecare administrare de substanță de contrast implică întotdeauna o analiză risc-beneficiu pentru pacient, decizia utilizării contrastului pentru toți pacienții trebuie luată întotdeauna în contextul clinic, având în considerare toate riscurile, beneficiile și alternativele. (Katzberg et al, 2010)

La momentul actual, există foarte puține dovezi că PCI administrat intravascular este un factor de risc independent pentru LRA-PC la pacienții cu RFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m². Prin urmare, dacă este să discutăm despre un prag pentru riscul de NCI, atunci această valoare de 30 ml/min/1,73 m² a ratei estimate de filtrare glomerulară este cea unanim accentată în prezent pentru injectările intravenoase și < 45 ml/min/1,73 m² pentru administrările intraarteriale cu expunere renală la primul pasaj. Totuși, așa cum deja am amintit, orice prag astfel pus în practică trebuie să aibă în vedere caracteristicile pacientului respectiv și implicit beneficiile utilizării contrastului.

După cum deasemenea s-a menționat anterior, nici un prag al creatininei serice sau al RFG nu este adecvat pentru a stratifica riscul pentru pacienții cu insuficiență renală acută, întrucât creatinina serică în acest context este nesigură. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală acută, administrarea unui mediu de contrast iodat poate fi totuși făcută cu maximă precauție doar dacă beneficiul pentru pacient depășește riscul.

Diversele studii derulate de-a lungul timpului au propus și alți factori de risc alături de disfuncția renală severă preexistentă, dar nici unul dintre aceștia nu are o confirmare riguroasă. Cu toate acestea, la momentul de față sunt acceptați ca factori de risc (Choyke et al, 1998, Tippins et al, 2000):

- vârsta > 60 ani,
- istoric de boală renală, inclusiv
 - dializă
 - transplant renal
 - rinichi unic
 - cancer renal
 - rinichi operat
- hipertensiune arterială sub tratament
- diabet zaharat
- hiperuricemie
- proteinurie
- medicație nefrotică

Identificarea la pacientul ce urmează să primească contrast iodat a unuia sau chiar mai multora dintre acești factori de risc, poate indica o alterare a funcției renale, astfel încât măsurarea RFGe înaintea examinării este justificată.

■ *Factori de risc care țin de tehnica sau protocolul de examinare*

Se referă la:

- calea de administrare a contrastului
- doza de contrast utilizată
- intervalul dintre administrări

Studiile publicate până în acest moment dovedesc incidența mai mare a leziunii renale acute post-contrast după administrarea intraarterială a PCI comparativ cu administrarea sa intravenoasă. (McDonald et al, 2016) Acest fapt este datorat dozei abrupte de contrast și concentrației mari a acestuia la nivelul rinichilor în cazul administrării intraarteriale. După cum expunerea renală se produce la primul sau la al doilea pasaj al contrastului, administrările intraarteriale sunt de două feluri:

- Injectare intra-arterială cu expunere renală la prima trecere indică prezența precoce și masivă a contrastului la nivelul arterelor renale într-o formă relativ nediluată, după injectarea de exemplu a inimii stângi, aortei toracice, aortei abdominale suprarenale sau arterelor renale.
- Administrare intraarterială cu expunere renală la a doua trecere - contrastul ajunge la arterele renale după ce a fost diluat în circulația periferică sau pulmonară, ca de exemplu după injectarea în inima dreaptă, arterele pulmonare, carotide, subclaviculare, coronare, mezenterice sau aortice infrarenale.

O altă particularitate asociată administrărilor intraarteriale și care nu se regăsește în cazul injectării intravenoase se referă la posibilitatea dislocării de ateroemboli prin manevrarea cateterelor necesare injectării.

În ceea ce privește clasa de substanță iodată de contrast utilizată, nu există în prezent dovezi solide care să susțină avantajul produșilor izoosmolari față de cei hipoosmolari. (Barrett et al, 1993, Feldkamp et al, 2006)

Deși pare logic să se folosească cea mai mică doză posibilă de PCI pentru a obține informațiile diagnostice necesare, lipsesc în prezent datele robuste care să susțină o relație doză-toxicitate pentru administrarea intravenoasă. Se pare totuși că o astfel de relație direct proporțională între doză și toxicitate există în cazul administrării intraarteriale cu expunere renală la prima trecere a PCI. (Kooiman et al, 2014)

Un alt factor de risc pentru NCI în reprezintă administrările intravsculare de contrast iodată repetate la intervale scurte de timp. (Abujudeh et al, 2009, Trivedi et al, 2010) Cei mai mulți agenți hipoosmolari au un timp de înjumătățire de aproximativ 2 ore, astfel încât este necesar un timp total de cca 20 ore pentru ca PCI să fie în întregime eliminat la un pacient cu funcție renală normală. Acesta este motivul pentru care administrările repetate de PCI la intervale mai mici de 24 ore trebuie să fie evitate. Oricum decizia administrării contrastului la intervale scurte de timp este o decizie subiectivă, bazată pe datele clinice ale pacientului. Amintim și aici inutilitatea determinării creatininei serice între două administrări, dată fiind lentoarea cu care creatininemia se modifică în caz de insuficiență renală acută.

Screening/profilaxie

Totdeauna înaintea unei examinări cu contrast este necesară o evaluare atentă a pacienților, în sensul identificării factorilor de risc. Deasemenea, comunicarea strânsă cu clinicianul este absolut necesară în vederea stabilirii celei mai bune conduite diagnostice pentru fiecare caz în parte prin evaluarea raportului risc-beneficiu.

Măsurile de prevenire a NCI presupun:

■ *identificarea pacienților la risc*

Pacienții la risc sunt cei cu:

- disfuncție cronică renală severă la care RFGe < 45 ml/min/1,73 m² în cazul injectării intraarteriale cu expunere renală la primul pasaj sau RFGe < 30 ml/min/1.73 m² în cazul injectării intravenoase sau intraarteriale cu expunere renală la a doua trecere,
- insuficiență renală acută cunoscută sau suspectată,
- hipertensiune,
- hiperuricemie,
- diabet zaharat,
- proteinurie,
- istoric de boală renală (rinichi unic, rinichi operat, tumori renale, transplant renal),
- medicație nefrotoxică

La toți acești pacienți determinarea creatininei serice și calcularea RFGe sunt obligatorii înainte de examinarea. Valorile obținute nu trebuie să fie mai vechi de 7 zile în cazul pacienților internați sau a celor cu insuficiență renală acută sau cu deteriorare bruscă a unei boli renale cronice. Pentru pacienții ambulatori, creatininemia și RFG nu trebuie să fie mai vechi de 3 luni.

Determinarea RFG sau creatininei serice la 48 ore **după** administrarea contrastului iodat este o măsură necesară. Dacă se dovedește la 48 ore instalarea LRA-PC, atunci este necesară monitorizarea pacientului pentru cel puțin 30 zile cu determinarea la intervale regulate a RFGe.

Determinarea parametrilor de retenție azotată nu este obligatorie în cazul pacienților fără factori de risc. A fost demonstrat în acest sens că 94% dintre pacienții fără factori de risc au valori normale ale creatininemiei sau că 99% dintre ei au creatininemia < 1,7 mg/dL. (Thomsen și Webb, 2014)

■ *utilizarea hidratării/expansiunii volemice*

Modalitatea preventivă majoră de reducere a riscului de NCI constă în asigurarea unei expansiuni intravenoase a volumului circulant cu soluții cristaloidice. (Brar et al, 2014) În acest fel se urmărește menținerea fluxului sanguin renal (diminuat la 20 ore după administrarea PCI), menținerea producției de oxid nitric (cu proprietăți vasodilatatoare), prevenirea hipoxiei medulare și în același timp favorizarea eliminării contrastului.

Schemele acceptate unanim pentru creșterea volumului sanguin circulant la pacienții cu factori de risc, atât în cazul administrărilor intravenoase cât și intraarteriale sunt:

- pentru injectările intravenoase sau intraarteriale cu expunere renală la al doilea pasaj la pacienți cu RFGe < 30 ml/min/1,73 m²:
 - Bicarbonat de sodiu 1,4% (sau 154 mmol/l în soluție de dextroză 5% administrat în perfuzie endovenoasă cu debit de 3 ml/kgc/h timp de 1 oră înainte de administrarea contrastului.
 - Soluție salină 0,9% în perfuzie endovenoasă cu debit de 1 ml/kg/oră 3-4 ore înainte și 4-6 ore după administrarea contrastului iodat

- pentru injecții intraarteriale cu expunere renală la prima trecere la pacienții cu RFGe < 45 ml/min/1,73 m²:
 - Bicarbonat de sodiu 1,4% (sau 154 mmol/l în soluție de dextroză 5% administrat în perfuzie endovenoasă cu debit de 3 ml/kgc/h timp de 1 oră înainte de PCI și apoi cu debit de 1 mg/gc/h timp de 4-6 ore după administrarea contrastului.
 - Soluție salină 0,9% 3-4 ore înaintea administrării și 4-6 ore după administrarea contrastului iodat.

Ori de câte ori este posibil se preferă utilizarea bicarbonatului de sodiu datorită efectelor sale renoprotectoare prin alcalinizarea urinei și prevenirea leziunilor radicalilor liberi (reacția de formare a radicalilor liberi este activată în mediu acid iar bicarbonatul încetinește această reacție). (Merten et al, 2004)

O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu insuficiență renală în stadiul terminal (RFGe < 15 ml/min/1.73 m²). În astfel de situații clinicianul este responsabil de individualizarea și ajustarea hidratării.

Hidratarea orală ca singură metodă de expansiune volemică nu este recomandată.

■ *alte terapii medicamentoase*

- N-acetilcisteina - este un aminoacid antioxidant și protector față de radicalii liberi, totodată cu efect stimulant asupra proprietăților vasodilatatoare ale oxidului nitric. Efectul benefic se pare ca se datorează scăderii creatininei prin creșterea excreției sale și nu prin îmbunătățirea RFG. Chiar dacă efectul favorabil este contestat iar ghidurile europene sau americane nu recomandă, sunt totuși centre în care N-acetilcisteina este folosită datorită costului mic, lipsa efectelor adverse și beneficiului potențial. (ACT Investigators, 2011)
- Statinele - ar putea avea un efect renoprotector dar utilizarea lor nu este recomandată.
- Diureza forțată cu furosemid și manitol - a fost propusă în ideea că va dilua contrastul și îi va mări excreția. De fapt este înrăutățită NCI prin deshidratare la pacienți și așa hipovolemici. (Solomon et al, 1994)
- Vasodilatatoarele (blocați de calciu, dopamina, L-arginina) cu diferite mecanisme de acțiune ar putea avea un efect benefic asupra hemodinamicii renale însă utilizarea lor nu este recomandată din cauza efectelor adverse.
- Teofilina și aminofilina (antagoniști ai adenozei) - contracarează mecanismele vasoconstricției ale adenozei, dar din cauza efectelor secundare importante, utilizarea lor în prevenția NCI nu este recomandată.

■ tehnică adecvată de examinare

Acuratețea tehnicii de examinare este indispensabilă în prevenția NCI. Dacă radiologul, împreună cu medicul curant, decid că utilizarea contrastului iodat este necesară, atunci obligatoriu trebuie utilizat un produs hipo sau izoosmolar în cea mai mică doză diagnostică posibilă pentru toți pacienții, la risc sau nu. Repetarea administrării de contrast trebuie făcută la intervalele recomandate, doar dacă situația clinică nu impune asumarea riscului și repetarea examinării la un interval mai scurt de timp.

Pentru administrările intraarteriale cu expunere renală la prima trecere, pentru toți pacienții, se recomandă menținerea unui raport între doza de PCI (în gram l) și rata estimată de filtrare glomerulară absolută (în ml/min) mai mică de 1,1 (doza PCI / RFG < 1,1).

Sau se poate utiliza raportul dintre volumul de PCI administrat (în ml) și rata estimată a filtrării glomerulare (în ml/min/1.73 m²) care trebuie să fie mai mic de 3 atunci când concentrația PCI este de 350 mgI/ml (volum PCI / RFGe < 3).

Utilizarea hidratării este importantă așa cum am arătat mai sus, astfel că trebuie utilizată corect la pacienții aflați la risc.

După administrarea contrastului este obligatorie continuarea hidratării conform schemelor propuse și determinarea Crs și RFGe la 48 ore.

Examinarea cu contrast iodat în urgență

În situațiile de urgență, când utilizarea contrastului iodat este absolut necesară dar nu este posibilă identificarea factorilor de risc și/sau determinarea RFGe, se recomandă aplicarea aceluiași protocol ca pentru pacienții la risc și implicit utilizarea hidratării preventive conform schemelor propuse cât de mult circumstanțele clinice permit acest lucru.

Intervalul dintre două examinări cu contrast

- *Contrast iodat*

Sunt situații în practică când este necesară reexaminarea CT cu PCI a unui pacient la un interval scurt de timp. Este responsabilitatea medicului radiolog de apreciere a intervalului sigur între două administrări de contrast iodat.

În situația pacienților cu funcție renală normală sau doar moderat redusă (RFGe > 30 ml/min/1.73 m²) trebuie respectat un interval de cel puțin 4 ore între examinări, dat fiind faptul că 75% din substanța de contrast iodată este excretată în acest timp.

În situația pacienților cu funcție renală sever alterată (RFGe < 30 ml/min/1.73 m²) intervalul recomandat între două expuneri la contrastul iodat este de 48 ore.

În cazul pacienților dializați, dacă există funcție renală rămasă, atunci trebuie respectat același interval de 48 ore între administrările de contrast iodat.

- *Contrast paramagnetic*

Deoarece și în cazul SCGd 75% din cantitatea administrată este excretată în primele 4 ore de la injectare, intervalul optim între două examinări cu contrast paramagnetic la pacienții cu funcție renală normală sau ușor redusă ($\text{RFGe} > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), nu trebuie să fie mai mic de 4 ore.

La pacienții cu funcție renală sever redusă ($\text{RFGe} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) sau la cei dializați, intervalul dintre două examinări cu gadolinium trebuie să fie minim 7 zile.

- Contrast iodat și paramagnetic

Dacă situația clinică o impune, atunci este posibilă administrarea de contrast iodat și contrast paramagnetic chiar în aceeași zi. Aceasta este permisă doar în cazul pacienților cu funcție renală normală sau doar ușor redusă ($\text{RFGe} > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), respectând totuși un interval de 4 ore între injectări, pentru că 75% din produsul de contrast (iodat/pe bază de gadolinium) se excretă în acest timp.

Este important de reamintit aici capacitatea SCGd de a absorbi radiațiile X, astfel că pentru evitarea confuziilor, în cazul examinărilor abdomenului superior, computer-tomografia trebuie să precedă imagistica prin rezonanță magnetică. În cazul examinărilor cranio-cerebrale sau toracice, nu este importantă ordinea injectărilor.

Pentru pacienții cu funcție renală sever afectată ($\text{RFGe} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ sau dializați) se recomandă un interval de 7 zile între administrările de contrast iodat și paramagnetic.

De reținut:

1. Utilizați contrastul iodat administrat intravascular la toți pacienții indiferent de statusul renal numai dacă beneficiul, stabilit de radiolog și clinician, depășește riscul.
2. În situațiile de urgență, administrarea contrastului nu trebuie întârziată de obținerea rezultatelor testelor funcției renale.
3. Riscul de NCI este probabil inexistent la pacienții cu $\text{RFGe} > 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$, astfel că nu sunt necesare precauții speciale la acești pacienți înaintea sau după administrarea de contrast iodat.
4. Utilizați hidratarea intravenoasă la pacienții la risc, cei cu $\text{RFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ în cazul administrării intravenoase sau intraarteriale cu expunere renală la al doilea pasaj și respectiv cei cu $\text{RFGe} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ în cazul administrării intraarteriale cu expunere renală la primul pasaj.
5. Funcția renală sever deteriorată nu trebuie să reprezinte o contraindicație absolută pentru utilizarea intravasculară de contrast iodat.
6. pentru identificarea pacienților cu funcție renală alterată, calcularea RFGe (folosind creatinina serică, vârsta pacientului, sexul și rasa) este de preferat creatininemiei.
7. RFGe nu reprezintă un indicator exact al funcției renale la pacienții cu leziune renală acută.

3.2.2. Metformin

Metforminul este un antidiabetic oral din clasa biguanidelor utilizat în tratamentul formelor non-insulino-dependente de diabet. (Bailey et al, 1996, Dunn et al, 1995) Comercializat fie ca medicament generic, fie sub diferite mărci înregistrate (Siofor, Glucophage, Meguan) are ca mecanisme de acțiune: reducerea producției de glucoză hepatică (prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei), întârzierea absorbției intestinale a glucozei și îmbunătățirea captării și utilizării glucozei la nivel periferic prin creșterea sensibilității la insulină la nivel muscular.

Cel mai important efect advers al terapiei cu metformin îl reprezintă acidoza lactică. Întâlnită numai la pacienții susceptibili (cel mai frecvent cu afecțiuni cardio-vasculare sau renale), acidoza lactică este o condiție rară (0-0,804 cazuri la 1000 pacienți) dar foarte gravă (mortalitate de 50% în cazurile raportate).

Metforminul este excretat nemodificat pe cale renală, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. 90% din cantitatea absorbită este eliminată prin urină în primele 24 ore. Totodată, metforminul se pare că asociază o creștere a producției de acid lactic la nivel intestinal. Acestea sunt motivele pentru care orice factor ce determină reducerea excreției renale sau creșterea nivelului lactatului în sânge, sunt factori majori de risc pentru acidoza lactică.

Având în vedere cele de mai sus, managementul unui pacient în tratament cu metformin trebuie să fie ghidat după următoarele principii:

- Pacienții în tratament cu metformin nu prezintă un risc mai mare decât ceilalți în apariția NCI după administrarea unui PCI.
- Dacă însă se întâmplă ca după administrarea contrastului iodat la un pacient în tratament cu metformin să se instaleze LRA-PC, atunci, prin reducerea excreției renale a metforminului, riscul de acidoză lactică este considerabil.
- LRA-PC nu apare decât la pacienții cu insuficiență renală acută sau cu boală renală cronică într-un stadiu avansat.

În concluzie, pacienții aflați în tratament cu metformin trebuie împărțiți în două categorii după gradul de afectarea funcției renale (apreciată prin măsurarea RFG_e):

- *Pacienți în tratament cu metformin fără leziune renală acută și cu RFG_e > 30 mL/min/1,73m²*
- nu este necesară întreruperea terapiei cu metformin înaintea administrării PCI și nici determinarea funcției renale după examinare, dacă substanța de contrast este injectată intravenos sau intraarterial cu expunere renală la al doilea pasaj.
- *Pacienți în tratament cu metformin fără RFG_e sau cei cunoscuți cu IRA sau boală renală cronică severă (RFG_e < 30 mL/min/1,73m²), precum și cei la care injectarea PCI este intraarterială cu expunere renală la primul pasaj (risc embolic pe arterele renale)* - este necesară întreruperea tratamentului cu metformin înaintea examinării și reluarea lui după 48 de la examinare doar dacă funcția renală (apreciată prin măsurarea RFG_e) nu s-a modificat semnificativ față de referință.

În ceea ce privește utilizarea SCGd la pacienții aflați în tratament cu metformin, nu sunt necesare precauții speciale și prin urmare tratamentul nu trebuie întrerupt, dacă gadoliniumul este utilizat în dozele recomandate. (ACR, 2018)

3.2.3. Dializa

Toți agenții de contrast iodat sau paramagnetic pot fi eliminați prin hemodializă sau dializă peritoneală. Totuși nu există deocamdată dovezi privind rolul protector al hemodializei la pacienți cu funcție renală alterată, împotriva NCI sau FSN.

Pacienții anurici cu boală renală în stadiul terminal pot primi contrast iodat fără riscul unei agravări a funcției renale pentru că oricum rinichii nu mai sunt funcționali. Cu toate acestea, există un risc teoretic de a transforma un pacient oliguric aflat pe dializă într-unul anuric prin expunerea sa la mediul de contrast intravascular iodat. Totuși această ipoteză este speculativă, neexistând în prezent suficiente date care să o susțină.

Pacienții care efectuează dializă, datorită faptului că nu pot elimina cu ușurință excesul de volum intravascular, prezintă riscul de supraîncărcare osmotică datorită sarcinii osmotice impuse de mediul de contrast intravascular iodat. Din acest motiv, la pacienții cu risc de supraîncărcare volemică, trebuie folosiți produși hipo sau izosmolali în cea mai mică doză diagnostică posibilă.

Cei mai mulți produși de contrast iodați hipoosmolali sunt ușor de eliminați prin dializă atâta vreme cât ei nu sunt legați de proteine și au greutatea moleculară relativ scăzută. Atâta vreme cât nu se administrează un volum neobișnuit de mare de mediu de contrast sau nu există o disfuncție cardiacă subiacentă substanțială, dializa urgentă după administrarea de contrast intravascular iodat nu este utilă. Prin urmare, nu este necesară corelarea administrării contrastului cu ora programată a ședinței de hemodializă. Implicit, nu este necesară nici o ședință suplimentară de dializă pentru eliminarea produsului de contrast iodat. (Younathan et al, 1994)

În situația în care este absolut necesară o examinarea IRM cu contrast la pacient dializat cu BRC, atunci evident că trebuie folosit cel mai stabil posibil chelat de gadolinium. Deși nu există dovezi privind capacitatea hemodializei de a preveni FSN, cunoștințele actuale despre mecanismul fiziopatologic al FSN, sugerează că astfel de pacienți trebuie să beneficieze de o sesiune de hemodializă cât mai curând posibil după administrarea contrastului, pentru a reduce astfel cât mai mult posibilitatea de eliberare din chelați a ionilor de gadolinium. În acest sens este necesară corelarea administrării contrastului paramagnetic cu ora programată a ședinței de hemodializă. Dacă nu este posibil, atunci trebuie programată o ședință suplimentară de hemodializă cât mai curând posibil după examinare, pentru eliminarea rapidă a contrastului. (ACR, 2018)

În situația pacienților ambulatori cu dializă peritoneală, administrarea de contrast iodat nu impune o ședință specială de hemodializă pentru eliminarea lui. Invers în cazul SCGd, când este recomandată ședința de hemodializă pentru a grăbi cât mai mult eliminarea gadoliniumului, prevenind astfel FSN.

3.2.4. Mielomul multiplu

Examinările CT cu contrast iodată nu sunt examinări de rutină pentru stadializarea mielomului multiplu sau pentru diagnosticul în general al gamapatiilor monoclonale. În acest context, sunt încă mulți radiologi și clinicieni care consideră toți pacienții cu mielom multiplu sau alte gamapatii monoclonale, drept pacienți la risc pentru leziune renală acută după administrarea de PCI.

Studiile complete publicate, care urmăreau deteriorarea funcției renale la pacienții cu mielom multiplu (sau alte gamapatii monoclonale) după administrarea unui PCI au constatat însă că acești pacienți nu prezintă un risc mai mare de LRA-PC atâta vreme cât sunt bine hidratați, funcția lor renală este normală și sunt utilizați PCI hipo sau izosmolali. (Stacul et al, 2018)

Totuși, în cursul evoluției bolii, pacienții cu mielom multiplu pot asocia diverse grade de disfuncție renală sau/și hipercalcemie, situație în care riscul de LRA-PC este prezent după administrarea de contrast iodată. Acesta este motivul pentru care cooperarea strânsă dintre radiolog și clinician este absolut necesară pentru adoptarea celei mai bune conduite practice. De remarcat faptul că determinarea proteinuriei Bence-Jones înaintea administrării contrastului iodată nu este necesară.

3.3. Reacții adverse diverse

3.3.1. Extravazarea

Extravazarea este definită ca revărsarea paravenoasă sau infiltrarea în țesutul subcutanat a substanței de contrast, fiind cu atât mai frecventă cu cât vena utilizată pentru administrare este mai periferică. Extravazarea este o complicație ce face parte din riscurile inerente examinării despre care pacientul trebuie informat și avertizat. Este întâlnită atât în cazul injectării manuale cât și în cazul injectării cu o seringă automată, frecvența în acest caz fiind de 0,1-1,2%. (Wienbeck et al, 2010) Rata de administrare nu este foarte importantă, extravazarea apărând și la rate mici dar și la rate mari de administrare. Extravazarea este mai importantă în situația injectării automate din cauza volumului mai mare de contrast ce ajunge paravenos.

- Factorii de risc pentru extravazare includ:

- factori de risc legați de pacient
 - dificultăți de comunicare (vârstnici, copii, pacienți cu conștiența alterată sau alterarea statusului mental)
 - obezitate (vene greu abordabile)
 - pacienți debilitați sau cu stare generală masiv alterată
 - tulburări circulatorii la nivelul membrului unde se efectuează injectarea, inclusiv ateroscleroza patului vascular periferic, boală Reynaud, diabet, tromboză sau insuficiență venoasă, radioterapie sau intervenții chirurgicale în antecedente (limfadenectomie axilară)
 - venele mici, fragile

- stări de agitație
- vomismente
- tusea care determină schimbarea bruscă a poziției membrului perfuzat
- factori de risc legați de locul de injectare
 - topografie: (de evitat pe cât posibil mâna, pumnul, piciorul sau glezna)
 - utilizarea unei linii venoase periferice montate cu mai mult de 24 ore în urmă
 - utilizarea repetată a aceleiași vene
 - pansamente ce maschează locul de injectare, întârziind diagnosticul de extravazare.
- factori de risc legați de tehnica de injectare
 - utilizarea unui ac în locul unui cateter
 - utilizarea unui injector automat
- factori de risc legați de substanța de contrast
 - produșii hiperosmolari (nemaifolosiți în prezent)
 - cantitatea mare de agent de contrast care poate difuza (la utilizarea unui injectomat)

• *Simptomatologie clinică*

Debutul simptomelor poate apare imediat (senzație de disconfort, arsură și eritem) sau după câteva zile de la administrarea contrastului (durere, edem, indurație, ulcerație și necroză). Nu sunt puține cazurile în care administrarea paravenoasă este asimptomatică. Oricum, incapacitatea de a obține returnul venos la aspirație trebuie considerat ca simptom de extravazare până la proba contrarie.

În cele mai multe cazuri extravazarea este limitată la țesuturile moi adiacente (obișnuit tegumentul și tesutul subcutanat). Uneori însă, se poate ajunge la una dintre complicațiile severe ale extravazării, respectiv la sindromul de compartiment în zona unde este plasată branula sau în aval (dar aproape de locul de injectare).

Sindromul de compartiment constă în creșterea presiunii într-un spațiu închis până la un asemenea nivel și cu o asemenea durată încât, prin compresiunea vaselor sanguine are ca și consecință ischemia acută și necroza tisulară. Sindromul de compartiment poate debuta rapid după injectare sau alteori la distanță de câteva ore, pe măsura creșterii edemului. Cu evoluție acută, subacută sau cronică, afecțiunea poate duce așadar la distrucția ireversibilă a țesuturilor din compartiment și la moartea acestora în lipsa tratamentului.

SCGd au o toxicitate comparabilă sau chiar mai mică decât PCI; extravazarea lor nu asociază de obicei leziuni severe, probabil din cauza volumelor mai mici utilizate în imagistica prin rezonanță magnetică.

Simptomatologia extravazării este cu atât mai severă cu cât: cantitatea de contrast este mai mare (> 100 ml pentru produșii hipoosmolari), țesutul subcutanat este mai slab reprezentat (fața dorsală a mîinii, piciorului, gleznă) și cu cât există atingere vasculară/tulburări trofice.

• *Conduita practică/tratament*

Până în prezent nu există un tratament specific pentru extravazarea substanțelor de contrast. Cu atât mai important în acest context este rolul măsurilor de prevenție și de limitare a extravazării.

Principalele măsuri preventive la îndemână sunt:

- utilizarea de branule flexibile (de preferat cu orificii laterale și adaptată la calibrul venei și la caracteristicile injectării)
- evitarea utilizării pentru injectare a acelor metalice
- evitarea folosirii unui cateter deja plasat (> 24 ore), care a fost utilizat anterior
- adaptarea debitului de injectare la calibrul venei și la cateterul folosit
- utilizarea unei vene de la plica cotului; alt loc de injectare va fi folosit după avizul radiologului și sub stricta urmărire a injectării
- evitarea compresiei membrului perfuzat
- testarea permeabilității venei după cateterizare cu o injecție-test cu ser fiziologic
- utilizare de PCI hipoosmolari
- informarea pacientului asupra riscului și instruirea sa asupra importanței sesizării unor simptome neobișnuite la locul injectării (există extravazări nedureroase)
- monitorizarea (tactilă și vizuală) a debutului injectării, imediat înainte de debutul scanării

Dacă totuși extravazarea contrastului s-a produs, trebuie avută în vedere (și asigurată la nevoie) posibilitatea unui consult chirurgical de specialitate. Până acolo, este necesară interogarea pacientului asupra prezenței simptomelor ce orientează diagnosticul: durere locală și paretezii. Deasemenea, zona afectată trebuie atent examinată, urmărind prezența edemului, a eritemului, a îndurării, tulburărilor de sensibilitate, perfuzie și modificărilor de motricitate a degetelor. Utilă în documentarea extravazării ar putea fi imagistica (rx, CT, IRM) regiunii afectate.

Tratamentul conservator este suficient în marea majoritate a cazurilor. Este recomandată ridicarea extremităților afectate deasupra nivelului inimii pentru a scădea presiunea hidrostatică capilară și, prin urmare, pentru a favoriza resorbția fluidului extravazat.

Este deasemenea recomandată aplicarea de comprese reci sau calde. Nu există dovezi clare care să favorizeze utilizarea încălzirii locale versus răcire sau invers. (Hastings-Tolsma et al, 1993) Compresele reci, recomandate de mulți chirurghi, pot fi de ajutor pentru ameliorarea durerii sau a mărimii oricăror ulcerații ulterioare la locul injectării. (Bellin et al, 2002) Căldura locală este utilă pentru îmbunătățirea absorbției extravazării, precum și pentru îmbunătățirea fluxul sanguin.

Utilizarea aspirației fluidului extravazat cu ajutorul unui ac sau cateter, nu este recomandată, deoarece nu există dovezi că procedând în acest efel efectele extravazării ar putea fi atenuate. (Sum et al, 2006)

La fel se întâmplă și cu administrările locale a unor diverși agenți, cum ar fi corticosteroizii sau hialuronidaza, a căror utilizare nu s-a dovedit benefică și prin urmare nu este recomandată. (Park et al, 1993, Rowlett et al, 2012)

În situația pacienților ambulatori, aceștia trebuie reținuți în centrul medical până când toate semnele și simptomele inițiale s-au remis iar noi simptome nu s-au dezvoltat în timpul perioadei de observație. Consultul chirurgical trebuie solicitat atunci când se constată unul sau mai multe dintre următoarele: edem dureros cu evoluție progresivă, alterarea perfuziei tisulare (apreciată prin scăderea reumplirii capilare), tulburări de sensibilitate sau de motricitate, vezicule sau ulcerații tegumentare.

Este foarte important ca înainte de plecarea din centru, pacientul să primească instrucțiuni clare pentru a căuta o îngrijire medicală suplimentară, dacă există vreo înrăutățire a simptomatologiei. Oricum, atunci când există o suspiciune de gravitate, se recomandă revenirea la control după 24 ore pentru a se asigura de o evoluție favorabilă.

Este important ca toate situațiile de extravazare, complet documentate, să fie înregistrate în dosarul medical al pacientului.

3.3.2. Tumori producătoare de catecolamine (feocromocitomul, paragangliomul secretant)

Încă multă lume consideră că mediile de contrast folosite pentru CT pot induce crize hipertensive la pacienții cu feocromocitom. Au existat multe studii în acest sens în anii '60, '70, care într-adevăr documentau complicații (criza hipertensivă) la pacienții examinați angiografic pentru diagnosticul și localizarea feocromocitomului. Dar în toate cazurile raportate de atunci s-a folosit contrast ionic hiperosmolar, cu mult mai multe efecte adverse decât agenții iodați utilizați în prezent.

Este deja demonstrat azi că substanțele de contrast iodate nonionice hipo sau izoosmolare dar și cele pe bază de gadolinium administrate intravenos la pacienți cu feocromocitom nu au un efect apreciabil asupra eliberării norepinefrinei și a epinefrinei. (Mukherjee et al, 1997) Prin urmare, utilizarea acestor produși de contrast pentru examinarea CT/IRM a pacienților cu feocromocitom este considerată sigură iar blocarea alfa sau beta-adrenergică preexaminare (pentru prevenirea crizei hipertensive) nu este necesară. Premedicația alfa și betablocantă, sub controlul medicului clinician, este recomandată doar în cazul administrărilor intraarteriale de PCI nonionici hipoosmolari. (Thomsen și Webb, 2014).

3.3.3. Efecte adverse pulmonare

Circulația pulmonară este primul teritoriu vascular important expus mediului de contrast după injectarea intravenoasă și în timpul revenirii venoase după examinările arteriografice. Sunt descrise mai multe efecte pulmonare adverse după administrarea intravasculară de contrast, prin modificarea rezistenței căilor respiratorii și a circulației pulmonare. Cele mai redutabile sunt bronhospasmul, hipertensiunea arterială pulmonară și edemul pulmonar.

Bronhospasmul

Este un factor contributor în 23% dintre reacțiile moderate și 5% dintre reacțiile severe adverse după administrarea de contrast intravascular. Dacă bronhospasmul simptomatic este rar (0,01% din cazuri), nu același lucru se poate spune despre bronhospasmul subclinic, mult mai frecvent întâlnit și caracterizat prin scăderea debitului expirator maxim pe secundă la spirometrie. (Longstaff et al, 1985) Efectul bronhospastic cel mai redus este raportat în cazul compușilor nonionici hipoosmolali, în timp ce dimerii ionici hipoosmolali cresc cel mai mult rezistența căilor aeriene și produc bronhospasm. Totodată și incidența reacțiilor alergoide este mai mare în cazul lor.

Mecanismul fiziopatogenic este încă necunoscut dar se pare că se produce o eliberare importantă de mediatori bronhospastici (histamină, endotelină, prostaglandine, bradichinină, etc), inhibiția colinesterazei sau a reflexului vagal. Totodată se adaugă și efectul direct al contrastului asupra musculaturii netede a bronhiilor. (Laude et al, 1999, Szolar et al, 1995)

Creșterea rezistenței vasculare pulmonare

Administrarea intravasculară de contrast poate fi urmată de o creștere a rezistenței vasculare și implicit de o creștere a presiunii arteriale pulmonare, fapt ce contribuie la morbiditatea și mortalitatea asociate angiografiei clasice pulmonare, în particular la pacienți cu hipertensiune pulmonară. Efectul cel mai redus de creștere a rezistenței vasculare pulmonare este notat în cazul monomerilor nonionici.

Nici în acest caz mecanismul patogenetic nu este pe deplin cunoscut, dar se pare că este vorba în primul rând de o creștere a rezistenței vasculare pulmonare cauzată de o combinație între vasoconstricția activă a arterelor pulmonare, edemul pulmonar și creșterea vâscozității sanguine. Totodată produsul de contrast activează aderarea leucocitelor la endoteliul vascular, cu obstrucții capilare și stază consecutivă a hematiilor în vasele mici, precipitând astfel o creștere a rezistenței vasculare (Emery et al, 2001).

Edemul pulmonar

Edemul pulmonar secundar acțiunii directe a contrastului iodat are ca substrat cel mai adesea leziunile endoteliale ce determină creșterea permeabilității microcirculației pulmonare și acumularea consecutivă de lichid în plămâni. Important de reținut este că edemul pulmonar, așa cum am arătat mai sus, poate contribui la creșterea rezistenței vasculare pulmonare și implicit a presiunii arteriale pulmonare. cel mai redus efect citotoxic asupra endoteliului vascular îl au monomerii nonionici.

Edemul pulmonar poate apărea deasemenea la pacienții cu insuficiență cardiacă incipientă după administrarea de doze mari de contrast.

Edemul pulmonar este raportat în 10-20% din cazurile de reacții fatale după administrarea de contrast iodat. Mult mai frecvent este edemul pulmonar subclinic, fără simptomatologie evidentă, însă incidența sa reală nu este cunoscută în prezent. (Paul et al, 2002)

Având în vedere toate de mai sus, măsurile necesare pentru prevenirea și reducerea reacțiilor adverse pulmonare după administrarea intravasculară de produși de contrast iodați includ:

- identificarea pacienților la risc (istoric de astm bronșic, hipertensiune arterială pulmonară sau insuficiența cardiacă incipientă),
- utilizarea de PCI nonionici izo sau hipoosmolali,
- evitarea administrării PCI în doze mari.

3.3.4. Efecte adverse asupra sângelui și endoteliului vascular

PCI ionici sau noionici pot avea diferite efecte hematologice datorate compoziției lor chimice, sarcinii electrice, vâscozității, osmolarității dar și pH-ului soluției și excipienților. Aceste efecte adverse pot interesa:

Hematiile

Atunci când ajung în contact cu PCI, pot suferi modificări morfologice, de agregare și reologice, care chiar dacă nu au semnificație clinică trebuie cunoscute:

- modificările morfologice se datoresc atât deshidratării globulelor roșii cât și efectelor chemotoxice ale contrastului, rezultatul constituind-ul hematii de formă bizară (ratatinate, echinocite sau stomatocite) care diminuează plasticitatea eritrocitelor;
- modificările de agregare constatu în dezagregarea rulourilor de hematii;
- modificările reologice se referă la reducerea plasticității eritrocitare (esențială pentru o curgere lină a globulelor roșii la nivell capilar) fapt ce determină scăderea fluxului sanguin. (Katsanos et al, 2008)

În același context trebuie precizat efectul PCI sau a SCGd la pacienții cu siclemie. Siclemia, sau anemia falciformă sau drepanocitoza, este o maladie ereditară autozomal recesivă, caracterizată prin substituția unui aminoacid al moleculei hemoglobinei. Această substituție determină instabilitatea hemoglobinei prin schimbarea formei eritrocitelor, de la cea normală de disc biconcav, în cea de halteră sau seceră. Forma anormală a eritrocitelor scade flexibilitatea lor și împreună cu propensitatea aderenței eritrocitelor la pereții vasculari blochează vasele și scade eliberarea de oxigen la organe și țesuturi. În plus, celulele în seceră fiind foarte susceptibile la hemoliză, se poate instala o anemie cronică.

Este dovedit faptul că produșii de contrast hiperosmolari administrați la pacienți cu siclemie pot determina episoade hemolitice sau ocluzii vasculare. (Morcos, 2005) Mecanismul patogenic în astfel de situații îl reprezintă creșterea concentrației medii a hemoglobinei eritrocitare și stimularea deformării în seceră a hematiilor. În cazul compușilor iodați izo sau hipoosmolari rata efectelor adverse la pacienții cu siclemie nu este însă mai mare decât în populația generală. Din acest moottiv, singurele măsuri de precauție la pacienții cu risc sunt: utilizarea de PCI hipo sau izoosmolari și hidratare înainte de examinare.

În ceea ce privește SCGd, dozele mai mici comparativ cu PCI asigură reducerea încărcării osmotice, astfel că osmolaritatea contrastului (pe bază de gadolinium) nu reprezintă cu adevărat o problemă. În

aceiași sens, nu au fost raportate până acum efecte adverse după administrarea de SCGd la pacienții cu siclemie și prin urmare nu sunt necesare precauții speciale la expunerea la gadolinium.

Leucocitele

Funcția celulelor albe din sânge este în principal de apărare a gazdei, dar interacțiunile lor cu celulele endoteliale și cu trombocitele sunt, de asemenea, importante. Leucocitele trebuie să poată adera la endoteliu și să migreze prin peretele vascular pentru a fagocita și a inactiva produsele toxice. Aceasta implică aderența, chemotaxia, degranularea și fagocitoza. Studiile in vitro au arătat că toate aceste procese sunt afectate de mediile de contrast. (Hernanz-Schulman et al, 2000)

Din fericire, ca și în cazul hematiilor, până în prezent nu există date clinice care să demonstreze importanța interacțiunii cu leucocitele a produșilor de contrast.

Endoteliul vascular

Celulele endoteliale contribuie la reglarea multor aspecte ale homeostazei vasculare, incluzând coagularea, fibrinoliza și funcția plachetară. În plus, ele sunt modulatori importanți ai tonusului vascular, în primul rând prin secreția reglementată și clearance-ul rapid al mediatorilor vasoactivi puternici. Endoteliul controlează de asemenea permeabilitatea și mișcarea leucocitelor în timpul generării răspunsurilor inflamatorii și imune.

După administrarea intravasculară, celulele endoteliale sunt expuse tranzitoriu la concentrații mari de contrast, fapt ce poate contribui la tulburările hemodinamice, tromboza și edemul pulmonar asociate cu utilizarea intravasculară a acestor agenți de contrast.

Prin mecanisme încă necunoscute, PCI pot influența eliberarea unora dintre mediatorii endoteliali vasoactivi; Astfel PCI stimulează eliberarea endotelinei cu acțiune vasoconstrictoare și inhibă producția oxidului nitric cu proprietăți vasodilatatoare.

Totodată, PCI și în particular cei ionici hiperosmolari, au acțiune citostatică și citotoxică asupra celulelor endoteliale putând astfel precipita tromboza și induce apoptoza. Compușii nonionici, prin absența grupărilor carboxil și practic înlocuirea lor cu grupări hidroxil, au o biocompatibilitate net mai bună și implicit citotoxicitate redusă.

Produșii ionici, spre deosebire de cei nonionici, au o mai mare afinitate pentru proteine și lipide și efecte mai intense asupra enzimelor, astfel putând induce leziuni ale membranelor celulare și modificări ale metabolismului celular. (Aspelin et al, 2006)

PCI pot influența de asemenea permeabilitatea endotelială crescând-o și astfel favorizând edemul pulmonar. Acesta la rândul său poate fi responsabil de creșterea rezistenței vasculare pulmonare.

Efectul PCI asupra endoteliului, în special a compușilor hiperosmolari ionici, are importanță clinică doar în cazul flebografiilor, prin incidența crescută a evenimentelor trombotice postprocedurale.

Trombocitele

Contractia reflexă a vasului lezat (secționat) este urmată de aderarea (fixarea) trombocitelor la structurile subendoteliale și apoi de activarea lor, care are drept rezultat degranularea și secreția de

chemotaxine, factori de coagulare și vasoconstrictori. Urmează și ultima etapă a hemostazei primare, respectiv agregarea plachetelor sanguine cu formarea la final a trombusului alb.

Fiecare etapă a hemostazei primare poate fi influențată în prezența unui PCI administrat intravascular. Nu există însă până în prezent date clinice care să sugereze că efectul PCI nonionici asupra trombocitelor ar induce o coagulare crescută. Mecanismele responsabile pentru efectele mediilor de contrast pe trombocite sunt încă neclare, iar efectele semnificative din punct de vedere clinic nu au fost demonstrate.

Coagularea

Toate mediile de contrast inhibă coagularea sângelui, dar într-o măsură diferită. Astfel, timpul de protrombină, timpul de reptilază, timpul de tromboplastină parțială activat și timpul de coagulare a plasmei recalcificate sunt toate semnificativ crescute, creșterea fiind proporțională cu doza de contrast utilizată. Monomeri și dimeri ionici au activitate anticoagulantă similară in vitro, care este mai pronunțată decât cea a monomerilor și a dimerilor nonionici. Monomerii nonionici au probabil un efect anticoagulant mai pronunțat decât dimerii nonionici.

Fibrinoliza

Fibrinoliza este cel mai important mecanism de prevenire a trombozei, presupunând degradarea enzimatică a fibrinei de către plasmină.

Substanțele de contrast iodate împiedică fibrinoliza și întârzie declanșarea lizării de către activatorul recombinat tisular al plasminogenului (rt-PA), urokinază și streptokinază. Acest efect este redus prin creșterea concentrației agentului de liză.

Studiile in vitro au arătat că produșii de contrast ionici au proprietăți anticoagulante mai intense comparativ cu cei nonionici. (Dani et al, 2010)

Interacțiunea cu dispozitivele angiografice

Interacțiunile PCI cu dispozitivele angiografice au fost investigate atât in vitro, cât și in vivo. (Medalion et al, 2010) Materialul seringii a influențat în mare măsură posibilitatea formării cheagului în seringi care conțin contrast și sânge. Sticla este un activator mai puternic al coagulării decât plasticul și, printre seringile din plastic, cele realizate din coagulare activată cu stiren acrilonitril mai mult decât cele din polipropilenă.

Cateterele și ghidurile acoperite cu teflon sunt mai trombogene decât materialele din poliuretan și mult mai mult decât cele din polietilenă. Factorii care influențează coagularea în catetere sunt însă mai numeroși, inclusiv durata procedurii, timpul de contact al sângelui cu cateterul, volumul sângelui în cateter, dimensiunea și tipul cateterului, tipul de contrast folosit. Unii dintre acești factori sunt dificil de controlat sau standardizat în studiile clinice. Prin urmare, materialele folosite pentru ghiduri și catetere joacă un rol semnificativ și influențează studiile clinice care urmăresc interacțiunea mediilor de contrast cu coagularea. Utilizarea echipamentelor cu suprafețele tehnic îmbunătățite vor depăși, probabil, în mare măsură această problemă în curând.

Comentarii și concluzii

Toți agenții de contrast pot modifica morfologia și funcția celulelor roșii din sânge, însă chiar așa, efectul global al contrastului asupra eritrocitelor nu a fost dovedit a fi de importanță clinică.

În mod similar, nu s-a demonstrat că efectul asupra celulelor albe din sânge este important din punct de vedere clinic.

Studiile in vitro, neconfirmate însă de cercetările clinice, au arătat că monomerii nonionici determină o mai mare activare a trombocitelor decât mediile de contrast ionice iar dimerii izoosmolari nu activează funcția plachetară.

PCI au efecte citostatice, citotoxice și apoptotice asupra celulelor endoteliului vascular, aceste efecte fiind mai evidente în cazul compușilor ionici (în special hiperosmolari), comparativ cu cei nonionici. Aceste leziunile endoteliale pot contribui la mecanismul fizio-patologic al efectelor globale ale PCI asupra sângelui (modificări de hemodinamice, tromboză și edem pulmonar). Riscul de tromboză indusă de mediile de contrast se referă la efectul combinat asupra trombocitelor, celulelor endoteliale și a trombocitelor și factorilor de coagulare. În practica clinică, tromboza este cel mai adesea indusă de mediile de contrast hiperosmolare prin leziuni endoteliale directe (consecutive osmolarității ridicate).

Toate substanțele de contrast iodate au proprietăți anticoagulante, compușii ionici fiind mai anticoagulanți decât cei nonionici. Consensul general este că o tehnică angiografică bună este cel mai important factor în reducerea complicațiilor trombotice, împreună cu un PCI nonionic. Drogurile și dispozitivele intervenționale care diminuează riscul complicațiilor tromboembolice în timpul procedurilor intervenționale minimizează importanța efectelor mediilor de contrast.

Prin urmare, pentru prevenirea trombozei, este recomandată utilizarea de PCI hipo sau izoosmolari dar și respectarea cu acuratețe a tehnicii angiografice și flebografice.

În caz de siclemie, recomandările vizează hidratarea pacientului și utilizarea de PCI hipo sau izoosmolari. Nu există restricții în utilizarea SCGd în dozele recomandate la pacienții cu siclemie.

3.3.5. Sarcina

Materialul de contrast iodat poate traversa placentă umană și este pus în evidență în țesuturile fetale în cantități măsurabile. Aceeași constatare a fost făcută și în cazul SCGd, doar la primare deocamdată dar foarte posibil ca și la oameni lucrurile să fie similare. (Panigel et al, 1988)

Ajunși în fluxul sanguin fetal, produșii de contrast (iodați sau pe bază de gadolinium) vor fi excretați prin urină în lichidul amniotic și apoi vor fi înghițiți de făt. (Kanal et al, 2007) Din această cantitate înghițită este posibil ca o parte să fie absorbită din intestin și eliminată în cele din urmă tot în lichidul amniotic.

Produșii de contrast iodați

Efectele adverse teratogene sau mutagene ale PCI nu au fost demonstrate până în prezent. În ceea ce privește efectele adverse posibile asupra tiroidei, nu s-au putut constata modificări pe termen scurt ale secreției TSH-ului la nou-născuți prin administrare maternă de PCI; acesta din cauza faptului că excesul total de iod în circulația fetală este mic și tranzitoriu. Alte efecte adverse ale contrastului iodat la făt sau nou-născut nu sunt cunoscute la această dată. (Thomsen și Webb, 2014)

Prin urmare, dacă examinarea cu contrast iodat la mamă nu poate fi evitată, atunci este recomandată testarea funcției tiroidiene la nou-născut în prima săptămână de viață. În cazul gravidelor cu funcție renală alterată, atunci contrastul iodat poate fi folosit numai cu respectarea strictă a recomandărilor discutate în capitolul 3.2.1.

Substanțele de contrast pe bază de gadolinium

La fel ca în cazul PCI, nici în cazul SCGd nu au putut fi raportate efecte teratogene sau mutagene după administrarea lor la femeia gravidă. Totodată nu există studii acceptate care să demonstreze risc de FSN, naștere prematură sau sarcină oprită în evoluție după administrarea de SCGd la mamă.

Deoarece nu este încă foarte clar modul cum SCGd ar putea afecta fătul, în prezent se recomandă utilizarea doar a chelaților macrociclici în dozele recomandate la mamă și numai în cazurile selecționate. (Thomsen et al, 2013)

La gravidele cu funcție renală sever redusă se recomandă abținerea de la administrarea contrastului pe bază de gadolinium.

- În cazul gravidelor cu reacție alergică la un produs de contrast iodat sau paramagnetic în antecedente, se poate recurge la o schemă de premedicație. Deși utilizarea corticosteroizilor este sigură, nu sunt încă descrise scheme de premedicație adresate femeilor însărcinate. Totuși, pentru că riscul de anafilaxie este mare atât la mamă dar mai ales la făt, atunci premedicația trebuie utilizată după una din schemele deja prezentate.
- Gestionarea reacțiilor alergoide la gravide urmează în general aceiași pași cu cei descriși în capitolul 3.1. cu doar câteva completări minore. Pentru tratamentul hipotensiunii, pacientele cu sarcină evidentă se poziționează în decubit lateral stâng sau în decubit dorsal ușor înclinat spre stânga (folosind în acest scop un suport special). Dacă este necesar masajul cardiac extern, acesta se face cu pacienta în decubit dorsal după ce uterul a fost împins manual în sus și spre stânga de un ajutor. Această manevră este necesară pentru evitarea compresiunii venei cave inferioare de către uterul gravid cu posibila compromitere în acest fel a întoarcerii venoase.

3.3.6. Lactația

Timpul de înjumătățire plasmatică al SCGD și PCI administrați intravenos este de aproximativ 2 ore iar aproape 100% din contrast este eliminat din fluxul sanguin în decurs de 24 de ore la pacienții cu funcție renală normală.

Datorită solubilității sale lipidice scăzute, mai puțin de 1% din doza maternă de PCI este excretată în laptele matern în primele 24 de ore. (Bettman et al, 2004, Webb et al, 2005) În plus, mai puțin de 1% din PCI ingerat de către copil este absorbit din tractul său gastrointestinal. (Trembley et al, 2012) De aceea, doza sistemică așteptată a fi absorbită de copil din laptele matern este mai mică de 0,01% din doza intravasculară administrată mamei. Această cantitate reprezintă mai puțin de 1% din doza recomandată pentru un copil căruia îi este prescrisă o examinare cu contrast iodată (de obicei 1,5 până la 2 ml / kg).

În cazul SCGD, mai puțin de 0,04% din doza primită de mamă ajunge în lapte în primele 24 ore. Mai puțin de 1% din contrastul pe bază de gadolinium ingerat de către copil este absorbit din tractul său gastrointestinal. În aceste condiții doza sistemică absorbită de copil din laptele matern reprezintă mai puțin de 0,0004% față de doza intravasculară administrată mamei și este mult mai mică decât doza recomandată pentru un copil.

Riscurile potențiale pentru nou-născut includ toxicitatea directă și sensibilizarea sau reacția alergică, ambele fiind însă doar preocupări teoretice, pentru că deocamdată nu au fost raportate nici în cazul PCI și nici în cazul SCGD.

Probabilitatea ca manifestările directe toxice sau alergice care rezultă din materialul de contrast (iodat/paramagnetic) ingerat la sugari fiind așadar extrem de scăzută și chiar dacă laptele va avea un gust ușor modificat, oprirea alimentației copilului după administrarea de contrast (iodat sau paramagnetic) mamei nu este recomandată. (Kubik-Huch et al, 2000) Dacă totuși mama insistă, atunci se recomandă un repaus de 12-24 ore de la administrarea contrastului, în această perioadă mama mulgându-se și aruncând laptele respectiv. Evident, atunci când o astfel de situație este anticipată (mama care insistă să nu alimenteze copilul după examinarea cu contrast), atunci de poate recurge la colectarea laptelui înainte de examinare.

3.3.7. Depozitele cerebrale de gadolinium

Substanțele de contrast paramagnetice sunt folosite pe scară largă în diagnosticul și monitorizarea diverselor afecțiuni prin intermediul IRM. În fiecare an peste 30 milioane de doze sunt consumate la nivel mondial și mai mult de 300 milioane au fost folosite de la introducerea lor (Gulani 2017). Un grup de cercetători japonezi (Kanda et al, 2014) a raportat faptul că hiperintensitățile T1 spontane la nivelul globus pallidus și nucleilor denți pot fi rezultatul unor administrări anterioare de gadolinium. Acest fenomen a condus la reconsiderarea aspectelor legate de siguranța administrării acestor substanțe. Multe alte studii ulterioare au avut ca scop analiza potențialelor riscuri ale retenției cerebrale de gadolinium (Errante et al, 2014, McDonald et al, 2015, Miller et al, 2015).

Asocierea hipersemnalului T1 spontan-depozite intracerebrale de gadolinium

Hipersemnalul T1 la nivel cerebral nu este un fenomen izolat. Multe afecțiuni, cum ar fi: scleroza multiplă, boala Wilson, post-radioterapie, encefalopatia hepatică, pot determina hipersemnal T1 în materia cenușie profundă. În studiul japonez publicat în 2014, au fost incluși 19 pacienți cu tumori cerebrale care au efectuat 6 examinări IRM anterioare cu substanță de contrast de tip linear și 16 pacienți care au efectuat cel puțin 6 examinări IRM native. După calculul intensității medii a semnalului în nucleii dențiți, globus pallidus, punte și talamus pe imaginile native, hipersemnalul T1 la nivelul nucleilor din substanța cenușie profundă a apărut numai la pacienții expuși anterior la gadolinium. Hiperintensitățile T1 la nivelul nucleilor substanței cenușii au fost asociate cu administrarea anterioară repetată a substanțelor de contrast paramagnetice la pacienți cu funcție renală normală. (Kanda et al, 2014)

În același an (2014) un alt studiu a relatat zone de hipersemnal T1 în nucleii dențiți la pacienți cu metastaze cerebrale care au efectuat multiple examinări IRM cu substanța de contrast. (Errante et al)

De atunci multe studii au demonstrat faptul că administrarea repetată a diverselor tipuri de compuși lineari de gadolinium se asociază cu apariția zonelor de hipersemnal T1 la nivel cerebral. (Weberling et al, 2015, Ramalho et al, 2016, Kuno et al, 2017, Zhang et al, 2017). Aceleași concluzii au fost raportate și la pacienții pediatrici. (Roberts and Holden, 2015, Miller et al, 2015, Flood et al, 2016)

Confirmarea histologică a aspectelor imagistice

Aceste asocieri au fost confirmate prin studii post-mortem pe oameni și animale. Un studiu din 2015 a comparat cantitatea de gadolinium în 23 cazuri (10 în grupul cu contrast și 13 în cel non-contrast) de pacienți decedați, analizând nucleii cenușii prin microscopie electronică și luminoasă. Pacienții din grupul cu contrast au avut 0,1-58,9 μg gadolinium pe gram de țesut cu relație semnificativă dependentă de doză, corespunzătoare creșterilor de semnal pe secvențele T1 native (McDonald et al).

Un alt studiu a decelat acumulări de gadolinium la nivelul segmentului medial al cortexului lobului frontal, substanței albe cerebeloase și substanței albe a lobului frontal, respectiv cele mai mari cantități fiind la nivelul globus pallidus și nucleilor dențiți. (Kanda et al, 2014)

Atât aceste studii, cât și altele au demonstrat acumulări intracerebrale de gadolinium la pacienți care au beneficiat de administrarea de compuși lineari. Un studiu a evaluat depozitarea cerebrală a chelaților macrociclici. Și în acest caz au fost decelate depozite de gadolinium intracerebrale în zone diverse, dar în cantități mai mici. (Murata et al, 2016) Acest aspect poate indica faptul că depozitarea intracerebrală de gadolinium este independentă de tipul de substanță de contrast. Totuși sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma această supoziție.

Căi de pătrundere a gadoliniului în creier

În condiții normale, substanțele de contrast pe baza de gadolinium nu pot penetra bariera hematoencefalică intactă. Studiile prezentate anterior au demonstrat acumularea intracerebrală de gadolinium la pacienți fără afecțiuni cunoscute. Jost și colab au evaluat infiltrarea și distribuția a 5 agenți de contrast comerciali (gadopentat dimeglumină, gadobenat dimeglumina, gadodiamidă, gadoterat meglumina, gadobutrol) în LCR. Studiul a arătat că cei trei chelați lineari pot întârzi și menține semnalul crescut la nivelul nucleilor dinți și punții până la 24 zile post-administrare. Creșterea semnalului LCR pe imaginile FLAIR post-contrast a fost semnalată în toate cazurile, independent de structura chimică a agentului de contrast. (Jost et al, 2015)

De aceea, pasajul substanței de contrast din sânge direct în LCR poate reprezenta o cale inițială de infiltrare a gadoliniului în creier.

Totuși, până în prezent, mecanismul distribuției gadoliniului la nivelul nucleului dințat și globus pallidus este neclar și trebuie studiat în continuare.

Clearance-ul cerebral al gadoliniului

Puține studii au avut ca scop aprecierea clearance-ului depozitelor intracerebrale de gadolinium. Cel mai important dintre acestea (Behzadi et al, 2018) a urmărit 13 pacienți cu peste 6 administrări anterioare a unui agent linear, la care s-a administrat ulterior un compus macrociclic. S-a observat reducerea intensității semnalului hiper T1 într-o perioadă de 28 luni după ultima administrare a agentului linear.

Mecanismul reducerii semnalului a fost atribuit ipotezei washout-ului gadoliniului, administrării de chelați în dieta sau medicația pacienților, sau combinației celor două mecanisme. Rezultatele studiilor de până acum nu sunt concludente și necesită aprofundare ulterioară.

Impactul clinic potențial al acumulărilor intracerebrale de gadolinium

Implicațiile clinice ale depozitelor intracerebrale de gadolinium sunt puțin cunoscute. Nu există dovezi clare ale efectelor clinice adverse ale acestor depozite. Acumularea la nivelul nucleilor dinți și globus pallidus poate induce simptome de tip parkinsonian.

Studiul populațional realizat în 2016 a apreciat relația dintre parkinsonism și expunerea la gadolinium. Rezultatele au demonstrat o incidență de 1,17% a parkinsonismului la pacienții expuși și de 1,16% la cei ne-expuși, astfel nedemonstrându-se o relație între acestea. (Welk et al, 2016)

Un alt studiu a urmărit relația dintre sindromul cerebelos și administrarea de gadoterat la 10 pacienți care au primit anterior mai mult de 20 doze. Timp de 91 luni nu au fost raportate semne sau simptome sugestive pentru toxicitate cerebeloasă. (Perrotta et al, 2017)

Reglementări actuale

De la prima raportare a depozitelor intracerebrale de gadolinium, au fost implementate multe reglementări oficiale pentru folosirea sigură a agenților de contrast pe bază de gadolinium. În 2017, ISMRM Safety Committee a apreciat că nu există dovezi reale pe studii umane sau animale care să demonstreze efecte dăunătoare ale depozitelor intracerebrale de gadolinium. Totuși au fost emise câteva recomandări pentru utilizarea sigură a substanțelor de contrast paramagnetice în clinică sau cercetare. (Gulani et al, 2017) Cele mai importante sunt:

1. ISMRM îndeamnă la precauție în utilizarea agenților de contrast pe bază de gadolinium, aceștia trebuind folosiți numai când este necesar;
2. Indicația clinică și informațiile pertinente legate de administrarea substanței de contrast trebuie documentate în dosarul și consimțământul informat al pacientului;
3. În alegerea substanței de contrast trebuie luați în considerare mulți factori, inclusiv farmacocinetica, eficacitatea, relaxivitatea, vârsta pacientului, potențialele efecte adverse, posibilitatea repetării examinării și costul. Instituțiile clinice trebuie să evalueze acești factori și să considere că unii agenți pot avea o predispoziție mai crescută la depozitare intracerebrală față de alții.

În decembrie 2017, FDA a analizat datele existente legate de retenția intracerebrală de gadolinium. S-a recomandat evaluarea caracteristicilor retenției fiecărui agent atunci când se utilizează la pacienții cu risc înalt, cum sunt cei care vor mai avea nevoie de investigații similare pe viitor pentru monitorizarea unei afecțiuni cronice.

Deasemenea FDA a recomandat adăugarea unei avertizări generale legate de retenția de gadolinium în prospectul agenților de contrast, precum și conceperea unui nou ghid al medicației ce trebuie prezentat pacientului anterior administrării substanțelor pe bază de gadolinium. (FDA 2017).

Comitetul de Farmacovigilență și Apreciere a Riscurilor (PRAC) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a cofirmat restricțiile în ceea ce privește agenții lineari de gadolinium.

În iulie 2017 PRAC a recomandat ca substanțele de contrast lineare cu administrare intravenoasă de tipul acid gadobenamic și acid gadoxetic să fie folosite numai pentru investigațiile hepatice în care prezintă o importanță diagnostică ridicată. Deasemenea, acidul gadopentetic trebuie utilizat numai pentru investigațiile articulare deoarece concentrația de gadolinium din formulele folosite în injectările intraarticulare este foarte scăzută. Toți ceilalți agenți lineari intravenoși trebuie suspendați în conformitate cu recomandările PRAC din martie 2017.

Alte tipuri de agenți paramagnetici, cunoscuți ca agenți macrociclici, sunt mai stabili și prezintă o tendință mai redusă de eliberare a gadoliniului față de agenții lineari. Aceștia pot fi utilizați în continuare conform indicațiilor, dar la cele mai mici doze ce întăresc suficient imaginea și numai dacă secvențele native nu sunt definitorii.

Perspective viitoare

Deși un număr din ce în ce mai mare de studii și articole apar pe această temă, cunoașterea importanței clinice a depozitelor intracerebrale de gadoliniu este insuficientă. Există multe necunoscute și studii suplimentare sunt necesare.

Cel mai important aspect este cel legat de semnificația clinică a acestor depozite, neraportată în studiile de până acum.

Cel de-al doilea punct de clarificat este cel al mecanismului depozitării intracerebrale a gadoliniului și a aspectelor generate de acesta: calea inițială de pătrundere intracerebrala a gadoliniului, efectele de saturație și washout, precum și structura moleculară exactă a gadoliniului rezidual.

3.3.8. Repere practice în utilizarea substanțelor de contrast în radiologie

Interacțiunea cu alte medicamente sau teste clinice

Datorită posibilelor interacțiuni medicamentoase, este necesară obținerea istoricului medical al pacientului. În situația unor medicații concomitente nu este recomandată mixarea în aceeași seringă a contrastului și a altui medicament. Evidența scrisă a contrastului administrat (nume, timp, doză, rată de administrare) este obligatorie.

Medicamente

Se recomandă atenție sporită în cazul următoarelor medicamente:

- metformin - trebuie întrerupt 48 ore după administrarea contrastului iodat pentru că poate precipita acidoza lactică la pacienți cu funcție renală alterată
- medicație nefrotoxică (ciclosporine, cisplatin, aminoglicozide, antiinflamatorii nonsteroidiene) - în general nu este recomandată întreruperea înainte de examinarea cu contrast
- betablocante - pot îngreuna managementul bronhospasmului și răspunsul la adrenalina
- interleukina-2 - reprezintă un factor de risc pentru reacțiile întârziate tegumentare.

Analize biochimice

În afara urgențelor, trebuie respectate câteva repere, indiferent de metoda analitică folosită:

- recoltarea probelor de urină trebuie făcută la un interval mai mare de 24 ore de la administrarea contrastului
- recoltarea sângelui este recomandat a fi făcută după un interval de 4 ore de la administrarea produsului de contrast, la pacienții cu funcție renală normală
- la pacienții cu RFG $< 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) recoltarea sângelui pentru analize biochimice și hematologice trebuie întârziată cât mai mult posibil după injectarea contrastului

- este preferabilă recoltarea urinei sau a probelor de sânge înainte de administrarea substanței de contrast

Studii izotopice sau terapii cu iod radioactiv

- evitarea administrării unui PCI cel puțin 24 ore înaintea unei scintigrafii osoase sau marcări izotopice a hematiilor
- evitarea administrării unui PCI cel puțin 2 luni înaintea tratamentului tiroidian cu iod radioactiv
- evitarea examinării izotopice a tiroidei cel puțin 2 luni după administrarea de contrast iodat intravascular.

4. Utilizarea substanțelor de contrast iodate și paramagnetice la copii

Principiile utilizării substanțelor de contrast și evenimentele adverse asociate sunt, în general, similare la copii și adulți. Această secțiune va aborda anumite domenii în care utilizarea pediatrică a substanței de contrast diferă de utilizarea sa pentru adulți și va încerca să evite repetarea recomandărilor care sunt similare pentru ambele populații de pacienți.

Producții de contrast iodati

Osmolaritatea substanțelor de contrast iodate

O varietate de efecte adverse atribuite agenților de contrast iodati administrați intravascular par să fie corelate, cel puțin parțial, cu această proprietate fizică, inclusiv efectele secundare fiziologice, reacțiile pseudo- alergice, complicațiile secundare extravazării substanței de contrast și schimburile lichidiene.

Osmolaritatea PCI are o importanță deosebită în cazul nou-născuților și al copiilor mici. Acești pacienți sunt considerați a fi în mod special susceptibili la schimburi lichidiene și au o toleranță mai mică pentru încărcările osmotice intravasculare în comparație cu adulții. Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast hiperosmolare poate avea ca rezultat migrarea fluidului din țesuturile extravasculare în vasele de sânge și în consecință o creștere a volumului sanguin. (Morris et al, 1983) Dacă schimbul lichidian este mare, pot apărea insuficiența cardiacă și edemul pulmonar; copiii cu disfuncția cardiacă semnificativă preexistentă pot prezenta un risc deosebit.

Vâscozitatea

Vâscozitatea, ca măsură a rezistenței fluidelor la stres, este o altă proprietate fizică importantă a produsului de contrast. Am arătat deja că există o variație a vâscozității între diversele substanțe de contrast disponibile pe piață și totodată că vâscozitatea substanței de contrast nu este direct proporțională cu concentrația sa de iod.

Pe măsură ce vâscozitatea crește, crește și presiunea asociată injectării intravasculare a contrastului. Această proprietate fizică este deosebit de importantă pentru pacienții copii și adolescenți datorită utilizării unor angiocatetere de calibru mic adaptate unor vase sanguine evident mai mici decât la adult. Valoarea vâscozității substanței de contrast și calibrul angiocateterului sunt factori importanți în determinarea vitezei maxime de injectare. Dacă se dorește o viteză rapidă de injectare printr-un angiocateter mic iar vâscozitatea mediului de contrast este ridicată, pot apărea două probleme. În primul rând, debitul de injectare dorit nu poate fi atins iar în al doilea rând, presiunea ridicată poate provoca insuficiența cateterului și vătămarea vasului.

Creșterea debitelor la presiuni mai mici de injectare poate fi totuși posibilă prin încălzirea la temperatura corpului a PCI înaintea administrării. Este cunoscut faptul că vâscozitatea PCI este influențată de temperatură în sensul diminuării sale pe măsură ce temperatura crește. Iar acest efect este cu atât mai benefic cu cât vâscozitatea PCI utilizat este mai mare. (Trout et al, 2011)

Prin urmare, pentru reducerea efectelor adverse după injectare la copii (ca de altfel și la adulți), este recomandată încălzirea până la temperatura corpului a substanței de contrast iodate.

Alte probleme specifice copiilor

Cateva probleme suplimentare complică administrarea intravasculară a PCI la nou-născuți și copiii mici, probleme referitoare la utilizarea unor volume mici de substanță de contrast, la cateterele de calibru mic sau la zonele particulare în care se realizează abordul vascular.

Cantitățile de substanța de contrast administrate în mod tipic nou-născuților și sugariilor (de obicei 1,5-2 ml / kg) sunt foarte mici. Ca urmare, sincronizarea achiziției imaginilor cu administrarea contrastului este extrem de importantă, mai ales în cazul studiilor angiografice. În unele cazuri, prelungirea timpului de injectare (comparativ cu cea utilizată la copii mari și adulți) poate reprezenta o soluție fi utilă în menținerea mai îndelungată a încărcării vasculare.

În mod uzual la nou-născuți și copiii mici, sunt utilizate evident angiocatetere cu calibru mic amplasate în vene periferice mici (de la mână sau picior). Angiocateterele folosite curent, respectiv cele cu calibrul de 24 plasate periferic, pot suporta un debit maxim de aproximativ 1,5 ml/sec și o presiune maximă de 150 psi. Când accesul este considerat a fi insuficient, se recomandă injectarea manuală a contrastului pentru a scădea riscul leziunilor vasculare și extravazării. (Amaral et al, 2006)

În cazul cateterelelor venoase centrale, cele mai multe dintre acestea nu sunt aprobate pentru injectarea unor debite mari. De aceea este necesară verificarea lor prealabilă, respectiv dacă sunt suficient de rezistente pentru administrarea în bolus a PCI. De asemenea, este important să se asigure ca presiunea utilizată să nu depășească clasa de presiune a cateterului.

În general dozarea exactă a medicației la nou-născuți și sugari poate fi dificilă. Poate fi util ca un tabel cu dozele pediatrice raportate la greutatea corporală, să fie afișat în camera unde se face injectarea (tabel 7). Tot aici trebuie să existe și echipamentul de resuscitare pediatrică de urgență (inclusiv măști de oxigen de diferite mărimi).

Tabel 7 - Doze recomandate pentru administrarea i.v. a unui PCI		
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

O atenție deosebită trebuie acordată supravegherii locurilor de injectare la nou-născuți și sugari, deoarece aceștia nu pot comunica eficient apariția unei complicații la locul de administrare. Procentele de extravazare la copii sunt aproximativ similare cu cele ale populației adulte iar cele mai multe astfel de evenimente se rezolvă fără sechele. (Wang et al, 2007)

Efecte secundare fiziologice si pseudo-alergice la copii

Deși reacțiile adverse acute fiziologice minore la administrarea i.v. a substanțelor de contrast la adulți nu au o semnificație deosebită, astfel de evenimente au adesea o importanță sporită la copii. De exemplu, căldură locală la locul injectării și greața, considerate în general efecte secundare fiziologice minore fără importanță la adulți, pot determina un copil să se miște sau să plângă. Un astfel de răspuns poate avea ca rezultat obținerea unui studiu imagistic neinterpretabil, necesitând repetarea examinării și implicit expunerea suplimentară la substanța de contrast (și la radiații).

În ceea ce privește reacțiile acute pseudo-alergice se acceptă în general că incidența lor la copii este mai mică decât cea la adulți. (Dillman et al, 2007) Chiar dacă reacțiile fatale la copii sunt extrem de rare (datorate în multe cazuri unor comorbidități), sugarii și copiii mici necesită o observație atentă sporită în timpul și imediat după administrarea intravasculară a substanței de contrast, deoarece aceștia nu pot să verbalizeze disconfortul sau simptomele apărute. (Callahan et al, 2009)

Prevenirea reacțiilor alergice

Instrucțiunile generale pentru prevenirea reacțiilor pseudo-alergice la copii sunt similare cu cele utilizate pentru pacienții adulți. O schemă de premedicație pediatrică precoce, utilizând o combinație de corticosteroid și antihistaminic, este:

- 0,5-0,7 mg/kgcorp prednison per os (maxim 50 mg) cu 13 ore, 7 ore, și 1 oră înainte de administrarea substanței de contrast plus 1,25 mg/kgcorp difenhidramina per os (maxim 50 mg) cu 1 oră înainte de administrarea substanței de contrast. Dozele intravenoase adecvate de hidrocortizon pot fi utilizate la pacienții care nu pot ingera medicamente.

Ca și la adulți, reacțiile pseudo-alergice care urmează premedicației pot încă să apară, deși frecvența acestor reacții este necunoscută. (Dillman et al, 2007)

Tratamentul reacțiilor adverse acute

Ghidurile generale pentru tratamentul reacțiilor pseudo-alergice la copii sunt similare cu cele utilizate pentru pacienții adulți. Cu toate acestea, dozele pediatrice, pot fi semnificativ diferite față de dozele utilizate la adulți pentru gestionarea unor astfel de reacții. Atitudinea terapeutică recomandată la copii în cazul reacțiilor adverse acute este prezentată în cele ce urmează:

Urticarie:

- asigurarea unei linii venoase
- monitorizarea semnelor vitale
- observare atentă până la remisia completă a simptomatologiei
- formele ușoare nu necesită de obicei tratament, remisia fiind de la sine
- formele moderate sau severe (progresive):
 - Antihistaminic oral
 - Clorhidrat de difenhidramină (Calmaben) 50mg p.o. - copii peste 12 ani
sau
 - Difenhidramina (Benadryl)* 1mg/kg (maxim 50 mg) p.o., i.m. sau i.v. lent

Eritem difuz:

- asigurarea liniei venoase
- monitorizarea funcțiilor vitale
- apelarea eventual a echipei de urgență
- Oxigen pe mască 6-10 l/min în toate formele de eritem difuz
- normotensiv -> nu necesită alt tratament de obicei
- hipotensiv:
 - expansiune volemică cu soluție salină 0,9% sau soluție Ringer maxim 500-1000 ml
 - dacă este refractar => Adrenalină**
 - Adrenalină i.v. 0,1 ml/kg în diluție de 1:10.000 (0,01 mg/kg) administrat lent într-o perfuzie cu ser sau Ringer; doza unică maximă de 1 ml (0,1 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg.
sau, în lipsa accesului venos

- Adrenalină i.m. 0,01 ml/kg în diluție de 1:1.000 (0,01mg/kg); doza unică maximă de 0,3 ml (0,3 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg, *sau*
- Adrenalină i.m. în seringi preumplute (pentru autoinjectare) - EpiPen 300 copii peste 30kg sau EpiPen 150 copii 15-30 kg.

Bronhospasm (tuse, dispnee, sibilante)

- asigurarea liniei venoase
- monitorizarea funcțiilor vitale
- apelarea eventual a echipei de urgență
- Oxigen pe mască 6-10 l/min
- Inhalant beta agonist (Ventolin) - 1-2 pufuri (100mcg/puf) repetate de până la 3 ori
- Dacă este refractar sau în formele severe=> Adrenalină
 - Adrenalină i.m. - seringi preumplute
 - EpiPen 300 (0,3mg adrenalină) - adulți și copii peste 30 kg
 - EpiPen 150 (0,15mg adrenalină) - copii 15-30 kg
sau
 - Adrenalină i.m. 0,01 ml/kg în diluție de 1:1.000 (0,01mg/kg); doza unică maximă de 0,3 ml (0,3 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg
sau în formele severe
 - Adrenalină i.v. 0,1 ml/kg in diluție de 1:10.000 (0,01 mg/kg) administrat lent într-o perfuzie cu ser sau Ringer; doza unică maximă de 1 ml (0,1 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg.

Edem laringian

- asigurarea liniei venoase
- monitorizarea funcțiilor vitale
- apelarea echipei de urgență
- Oxigen pe mască 6-10 l/min
- Adrenalină i.v. -> 0,1-0,3 mg (1-3 ml in diluție 1:10.000) administrată lent într-o perfuzia cu fluide; doza se poate repeta la 1-2' până la 1 mg (10 ml) *sau*
- Adrenalină i.m. -> 0,01 ml/kg în diluție de 1:1.000 (0,01mg/kg); doza unică maximă de 0,3 ml (0,3 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg *sau*
- Adrenalină i.m. în seringi preumplute: -> EpiPen 300 (adulți și copii peste 30 kg) sau EpiPen 150 (copii 15-30 kg)

Hipotensiune arterială***

Hipotensiune arterială cu tahicardie - reacție anafilactoidă

- asigurarea liniei venoase
- monitorizarea funcțiilor vitale
- apelarea echipei de urgență
- Oxigen pe mască 6-10 l/min
- Ridicarea membrelor inferioare la 60°
- Expansiune volemică cu soluție salină 0,9% sau Ringer: 10-20 ml/kg maxim 500-1000 ml
- Adrenalină i.v. -> 0,1 ml/kg în diluție de 1:10.000 (0,01 mg/kg); administrată lent în perfuzia cu fluide; doza unică maximă admisă 1 ml (0,1 mg); doza se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la o doză totală de 1 mg (10 ml), sau
- Adrenalină i.m. -> 0,01 ml/kg în diluție de 1:1.000 (0,01mg/kg); doza unică maximă de 0,3 ml (0,3 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg sau
- Adrenalină i.m. în seringi preumplute: -> Epipen 300 (adulți și copii peste 30 kg) sau Epipen 150 (copii 15-30 kg)

Hipotensiune arterială cu bradicardie - reacție vaso-vagală

- asigurarea liniei venoase
- monitorizarea funcțiilor vitale
- apelarea echipei de urgență
- Oxigen pe mască 6-10 l/min
- Ridicarea membrelor inferioare la 60°
- Expansiune volemică cu soluție salină 0,9% sau Ringer: 10-20 ml/kg maxim 500-1000 ml
- Refractor => Atropină 0,2 ml/kgc de soluție 0,1 mg/ml (0,02 mg/kgc) administrată în perfuzia cu fluide; doza unică minimă: 0,1 mg; doza unică maximă: 0,6 - 1,0 mg; doza totală maximă: 1 mg pentru sugari și copiii mici, 2 mg pentru adolescenți

Edem pulmonar

- asigurarea liniei venoase
- monitorizarea funcțiilor vitale
- apelarea echipei de urgență
- poziție semișezândă
- O₂ pe mască - 6-10 L/min
- Furosemid 0,5 - 1,0 mg/kgc i.v. lent în cca 2 ; doza maximă = 40 mg

Convulsii

- asigurarea liniei venoase
- monitorizarea funcțiilor vitale
- poziționare în decubit lateral pentru evitarea aspirației
- aspirarea căilor aeriene dacă este cazul

- O₂ pe mască - 6-10 L/min
- apelarea echipei de urgență dacă nu se remite

Hipoglicemie

- asigurarea liniei venoase
- monitorizarea funcțiilor vitale
- O₂ pe mască - 6-10 L/min
- dacă poate înghiți => 2 pachetele de zahăr sau 15g de tabletă de glucoză sau 1/2 cană de suc de fructe
- dacă nu poate înghiți și accesul venos este posibil => 2 ml/kgc soluție dextroză 25% administrată în cca 2 min
- dacă nu poate înghiți și accesul venos este imposibil => glucagon 0,5 mg i.m. la copii cu greutatea < 20 kg, sau 1,0 mg i.m. la cei cu greutate > 20 kg.

Pacient neresponsiv, fără puls

- securizarea căilor aeriene
- apelarea echipajului de urgență
- demararea manevrelor de resuscitare
- defibrilarea - se aplică cât mai precoce
- droguri - Adrenalină 0,1 ml/kgc în diluție 1:10.000 (0,01 mg/kgc); administrată rapid în perfuzie cu fluide care merge sau direct pe venă urmată de un flash salin; administrarea se poate repeta până la o doză maximă de 10 ml (1 mg)

* Indisponibil momentan pe piața românească

**La pacienții hipotensivi, calea preferată de administrare a epinefrinei este cea i.v., deoarece extremitățile nu pot fi perfuzate suficient pentru a permite o absorbție adecvată în cazul administrării i.m.. În ceea ce privește utilizarea i.m. a adrenalinei din seringile preumplute nu sunt oferite recomandări de dozare pentru copii <15 kg.

*** Valorile minime normale ale tensiunii arteriale dar și valorile minimă și maximă ale pulsului variază la copii pe grupe de vârstă.

Nefrotoxicitatea indusă de substanțele de contrast iodate la copii

În lipsa unor studii care să demonstreze contrariul, efectele renale ale substanțelor de contrast iodate se presupun a fi în general similare la copii și la adulți. Cele câteva diferențe semnificative sunt discutate mai jos.

Măsurarea funcției renale la copii

Concentrația creatininei serice reflectă echilibrul dintre producția de creatinină și excreție. Creatinina este un produs al metabolismului creatinei în mușchi, iar rata sa de producere este proporțională cu

masa musculară. Masa musculară depinde de o varietate de factori, incluzând vârsta pacientului, sexul și nivelul de activitate fizică. Concentrațiile normale ale creatininei serice sunt, astfel, destul de variabile la pacienții pediatrici, chiar și în cazul unei funcții renale conservate iar nivelele normale ale creatininei adulte nu pot fi aplicate populației pediatrice. Nivelul normal al creatininei serice la copii crește cu vârstă, având limitele superioare ale valorilor normale întotdeauna mai mici decât la adulți. Nu în ultimul rând, concentrațiile normale ale creatininei serice pe grupe de vârstă pot varia ușor de la un laborator la altul.

Utilizarea concentrației serice a creatininei ca marker unic al funcției renale este problematică. Mai întâi, o valoare normală a creatininei serice nu înseamnă că funcția renală este conservată. De exemplu, o creștere a creatininei de la 0,4 mg/dl până la 0,8 mg/dl la un pacient în vârstă de 10 ani poate fi semnificativă din punct de vedere clinic și poate sugera un anumit grad de insuficiență renală, chiar dacă ambele măsurători pot fi în limite acceptabile pentru vârsta pacientului. Concentrația creatininei serice nu poate deveni anormală decât după o scădere substanțială (50%) a filtrării glomerulare.

În al doilea rând, după instalarea insuficienței renale acute pot trece și câteva zile până la creșterea creatininei serice. De aceea, un pacient poate avea afectată funcția renală și o concentrație a creatininei serice normală.

Măsurarea concentrației ureei din sânge (BUN) este un indicator slab al funcției renale. Concentrația BUN depinde de numeroase variabile în plus față de funcția renală, inclusiv aportul zilnic de proteine din dietă, funcția hepatică și gradul de hidratare al pacientului.

Având toate acestea în vedere, modalitatea acceptată de exprimare a funcției renale la copii îl reprezintă rata estimată de filtrare glomerulară. Este important de reținut că formula utilizată pentru calculul RFGe la copii este diferită de cea utilizată la adulți. Calculul RFGe la copii necesită cunoașterea concentrației creatininei serice a pacientului și înălțimea, precum și tipul testului utilizat pentru măsurarea concentrației plasmatice a creatininei.

Pentru evaluarea funcției renale în populația pediatrică ghidul KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomandă utilizarea unei ecuații de estimare a RFG bazată pe creatinina serică care include înălțimea, cum ar fi ecuația „Bedside” Schwartz:

$$\text{RFGe (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (0,41 \times \text{înălțime}) / \text{creatinină serică}$$

unde înălțimea este exprimată în centimetri iar SCr (creatinina serică) este exprimată în mg/dl.

Prevenirea nefrotoxicității induse de contrast la copiii la risc

Factorii de risc pentru nefrotoxicitatea indusă de contrast la copii sunt considerați a fi similari cu aceia de la adulți. Din păcate, nu există ghiduri practice pentru prevenirea nefropatiei contrast induse la copiii cu insuficiență renală. Deoarece nu există măsuri pediatrice specifice pentru prevenirea nefropatiei contrast induse, atunci când sunt administrate iv substanțe de contrast iodate la copiii cu disfuncție renală trebuie respectate aceleași strategii cu cele descrise la adulți. Inclusiv utilizarea atunci când este posibil a unei scanări native sau luarea în considerare a utilizării metodelor imagistice

alternative, US sau IRM (cu sau fără SCGd în funcție de gradul exact al insuficienței renale și de întrebarea clinică la care trebuie răspuns).

Agenții de contrast iodați cu utilizare orală/gastrointestinală

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

Dozele recomandate (soluție cu diluție 2%) pentru utilizarea digestivă sunt prezentate în tabelul 8.

PCI pot fi utilizați la copii nu numai pentru examinările eso-gastro-duodenale sau irigografice dar 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 hipoosmolari).

Tabel 8 - Doze recomandate pentru utilizarea digestivă a PCI (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

Substanțe de contrast pe bază de gadolinium

Ghidurile pentru utilizarea i.v. a substanțelor de contrast pe bază de gadolinium sunt în general similare atât pentru copii cât și pentru adulți. Există doar câteva studii publicate care se referă la reacțiile adverse la administrarea iv a substanțelor de contrast pe bază de gadolinium la copii. Câteva aspecte pediatrice specifice acestor substanțe de contrast sunt discutate mai jos.

Osmolaritatea și vâscozitatea

Ca și în cazul PCI, există o variație semnificativă de osmolaritate și vâscozitate printre substanțele de contrast pe bază de gadolinium utilizate. Aceste proprietăți fizice însă, sunt mult mai puțin importante comparativ cu PCI chiar atunci când sunt folosite la copii. Volumele mult mai mici de SCGd

administrare în mod obișnuit pacienților pediatriei presupun schimburi lichidiene minime, nefiind astfel pusă la încercare toleranța (mai mică decât la adulți) pentru încărcările osmotice intravasculare. Iar vitezele mai mici ale debitelor de injecție utilizate în general pentru SCGd conduc la scăderea riscurilor locale asociate injecției, respectiv la scăderea riscului de leziuni vasculare și extravazare.

Reacțiile pseudo-alergice și alte efecte adverse

Reacțiile pseudoalergice după administrarea i.v. a SCGd sunt întâlnite și la copii, chiar dacă procentul lor este foarte mic (0,04%). (Dillman et al, 2007) Deși reacțiile ușoare sunt cele mai frecvente, pot apărea și reacții semnificative care să necesite gestionarea medicală de urgență. Reacțiile pseudoalergice pediatrie la SCGd sunt tratate în mod similar cu reacțiile la agenții de contrast iodați. Chiar dacă nu există studii documentate privind eficacitatea premedicației în prevenirea reacțiilor pseudoalergice la SCGd, schemele deja prezentate (la PCI) sunt totuși recomandate pentru prevenirea riscului.

Fibroza sistemică nefrogenică și mediile de contrast bazate pe gadolinium

Deoarece nu există recomandări bazate pe dovezi privind prevenirea FSN la pacienții pediatriei, ghidurile adulților trebuie să fie urmărite și la copii pentru identificarea pacienților la risc și pentru administrarea SCGd în cazul unei funcții renale afectate. (Thomsen et al, 2013) Copiii cu risc de insuficiență renală, de exemplu cei cu boală renală cunoscută (boală renală cronică sau boli renale acute) sau cei cu anomalii structurale cunoscute ale tractului reno-urinar, trebuie identificați și investigați pentru insuficiență renală. La fel ca la adulți, SCGd trebuie evitate în cazul unor boli renale acute sau afecțiuni renale cronice cu RFGe < 30 ml/min/1,73 m². Deși nu a fost raportat nici un caz de FSN la un copil foarte mic până în prezent, se recomandă prudență atunci când se administrează SCGd mai ales la nou-născuții prematuri și sugari din cauza imaturității renale și a ratelor de filtrare glomerulară potențial sub 30 ml/min/1,73m². (Penfield, 2008) Ca întotdeauna, utilizarea substanțelor de contrast pe bază de gadolinium IV la copiii de toate vârstele ar trebui să se facă justificat, iar beneficiul administrării ar trebui să depășească riscurile potențiale.

5. Substanțe de contrast utilizate în ecografie

Ecografia cu substanță de contrast (CEUS) este o metodă de diagnostic ce utilizează atributele fizice ale microbulelor, și proprietățile chimice ale gazelor pe care le conțin. Ea este bazată pe demonstrația dinamică a fluxurilor ecografice ale contrastului în regiunea de interes atât pentru a obține informații detaliate legate de aportul sangvin și perfuzia organelor, cât și pentru evaluare endolumenală. (Cosgrove et al 2006) Pe lângă îmbunătățirea posibilităților diagnostice ale ecografiei de rutină, substanțele de contrast permit folosirea tehnologiei ultrasunetelor în teritorii abordate istoric de tomografia computerizată și rezonanța magnetică. (Madsen, 2008). Spre deosebire de CT, CEUS nu implică utilizarea radiațiilor ionizante și nici efectele adverse importante asociate agenților de contrast CT și IRM, deși acestea pot apărea, dar mult mai rar.

Aplicațiile CEUS au apărut la sfârșitul anilor '60 după descoperirea unei modificări a semnalului ecografic detectabil în urma injectării unei soluții saline agitate în prealabil (Gramiak and Shah, 1968). Îmbunătățirea contrastului a fost determinată de nucleul gazos al bulelor saline, permițând acestora să reflecte undele de ultrasunete aplicate. Aceste bule saline erau instabile datorită presiunii externe înalte. Prin injectarea cu rată rapidă de sânge autolog, a fost descrisă formarea unor bule mai stabile (Kremkau et al., 1970), dar și acestea nu prezentau dimensiuni definite și timp de viață adecvat. A fost nevoie de mai bine de 20 ani pentru crearea primului produs CEUS stabil, aprobat de FDA, care a putut fi comercializat (Feinstein et al., 1990). Acesta a fost un agent bazat pe microsferice aerice învelite de o membrana albuminică.

De atunci stabilitatea și biocompatibilitatea CEUS au fost continuu îmbunătățite, iar bulele au fost modificate, țintind în mod specific anumite suprafețe moleculare exprimate în alterări patologice. Pe lângă aplicabilitatea imagistică și diagnostică, micro-și nanobulele au început să fie utilizate și în scop terapeutic. Studii recente au folosit efectul distructiv al microbulelor asupra barierei hematoencefalice în combinație cu transplantul de celule stem pentru tratamentul ischemiei cerebrale, sau au folosit microbulele ca transportor medicamentos, atât ARN cât și mARN (Dewitte et al., 2014; Gong et al., 2014).

În prezent sunt trei produși CEUS aprobați în SUA și Europa, iar un al patrulea este utilizat clinic în Japonia și Coreea de Sud, dar varietatea substanțelor aflate în cercetare este mult mai mare. Deoarece examinările cu agenți de contrast aprobați sunt frecvente, ghidurile de buna practică sunt necesare pentru a garanta investigații adecvate și comparabile și pentru a îmbunătăți diagnosticul și tratamentul. (Claudon et al., 2013).

Tabel 8. Agenți de contrast care au fost/sunt aprobați în ecografie.

Nume	Aviz de utilizare clinică	Material membranar	Gaz	Aplicații	Producător	Țări
Echovist	1991, retras	Microparticule galactozice	Aer	Imagistica inimii drepte	Schering AG, Berlin, DE	Germania, UK
Albunex	1993, retras	Microparticule galactozice, acid palmitic	Aer	Ecocardiografie globală, echo Doppler	Schering AG, Berlin, DE	Canada, Europa, China,
Levovist	1995, retras	Albumina serica	Aer	Imagistica transpulmonara	Molecular Biosystems Inc., USA	SUA, Japonia
Optison	1998	Albumina serica incrucisata	Octafluoropropan	Opacifiere ventriculară stângă	GE Healthcare	SUA, Europa (ulterior retras)
Imagent/I mavist	2002, retras	Fosfolipide	Perfluorohexan, Nitrogen	Ecocardiografie -perfuzie cardiaca	Schering AG, Berlin, DE	SUA

Nume	Aviz de utilizare clinică	Material membranar	Gaz	Aplicații	Producător	Țări
Definity/Luminity	2001/2006	Fosfolipide	Octafluoropropan	Ecocardiografie Imagistică hepatică (Canada)	Lantheos Medical Imaging	America de Nord
Lumason/SonoVue	2001/2014	Fosfolipide	Sulfurhexaflorid	Opacifiere ventriculara stanga, microvascularizatie hepatica si mamara	Bracco Diagnostics	SUA, Europa, China
Sonazoid	2007	Fosfolipide	Perfluorobutan	Perfuzie micardica, imagistica hepatica	GE Healthcare, Daiichi Saniko JP	Japonia, Coreea de sud

Tipuri de agenți de contrast în ecografie

Baza substanțelor de contrast utilizate în ecografie este reprezentată de bulele de gaz. Acestea sunt mici sfere de gaz cu solubilitate sangvină redusă, cum ar fi perfluorocarbonul, stabilizate de o membrană subțire alcătuită dintr-un material flexibil, biocompatibil, de obicei lipidic, deși se pot folosi și proteine sau polimeri.

Diametrul bulelor încapsulate ce rezultă este de cca 3-5 μm , ușor mai redus față de cel al hematiilor. Datorită acestor dimensiuni, bulele oferă posibilitatea realizării unui contrast pur intravascular. Suspensia apoi a bulelor este injectată într-o venă periferică, doza tipică de 0,2-2 ml pe unitate de volum conținând cca 10 milioane bule, comparabilă cu numărul de hematii într-un ml de sânge.

Efectul injectării în bolus este de a crește ecourile sangvine de 500-1000 ori. După aproximativ 5 minute se produce difuzia sangvină a gazului, iar cantitatea redusă de material membranar este metabolizată. Infuzia bulelor prin intermediul unei soluții saline determină obținerea unui contrast puternic timp de cca 20 minute.

Substanțe de contrast pe bază de microbule

Cele mai multe substanțe de contrast utilizate au ca substrat bichimic microbulele de gaz. Diametrul acestora variază între 1 și 10 μm . Această dimensiune limitează aplicațiile clinice la sistemul vascular, permițând aprecierea vascularizației, perfuziei, vitezelor de flux, angiogenezei sau pentru caracterizarea moleculară a vaselor prin utilizarea de microbule țintă (Yuan și Rychak, 2013). Extravazarea microbulelor în țesuturile învecinate este inhibată, astfel fiind prevenită acumularea nespecifică în spațiul interstițial și semnalele de fundal nedorite. Bulele cu dimensiuni micronice determină reflexie adecvată a pulsurilor de ultrasunete, atât în cazul oscilațiilor lineare, cât și a celor non-lineare, care nu sunt prezente semnificativ în majoritatea țesuturilor. Astfel, microbulele pot fi detectate cu sensibilitate înaltă și contrast adecvat.

Deși gazul folosit este responsabil pentru majoritatea proprietăților acustice ale bulelor, învelișul adaugă rezistență mecanică și reduce compresibilitatea gazului. De aceea, materialul din care este realizat învelișul permite multiple posibilități de a modela microbulele în funcție de aplicațiile specifice prin modificarea proprietăților vâsco-elastice (Hoff et al., 1996; Kiessling et al., 2014).

Totuși, tipul de gaz folosit este important. Primele experimente au folosit aerul, dar acesta prezenta stabilitate redusă și timp de circulație foarte scurt datorită solubilității înalte a aerului în apă. Aceleași dificultăți au fost întâlnite în testele ce au folosit nitrogenul în locul aerului, deși un înveliș mai puțin permeabil a îmbunătățit ușor durata de viață a microbulelor (Schutt et al., 2003).

Microbulele cu înveliș dur sunt alcătuite din bule de gaz acoperite de o membrană cu proprietăți vâsco-elastice reduse, cum sunt polimerii sau proteinele denaturate. În general, aceste tipuri de CEUS prezintă un timp crescut de circulație in vivo și sunt preferate în aplicațiile ecografice de intensitate înaltă, determinând o ecogenitate mai crescută comparativ cu cele acoperite de o membrană moale, ce se poate deteriora rapid.

Microbulele cu înveliș moale sunt utilizate în examinări ce folosesc un indice mecanic redus, deoarece acestea prezintă o sensibilitate detectabilă datorită oscilațiilor non-lineare. Aceasta se datorează membranei mai subțiri, flexibile, formată nu de legături covalente, ci de interacțiuni hidrofobe. De aceea, după o ușoară alterare structurală, membrana se încapsulează pentru a minimiza presiunea de suprafață (Borden et al., 2005; Brismar et al., 2012). Dacă încapsularea nu este posibilă datorită presiunii acustice înalte, microbulele se vor sparge în multiple bule de dimensiuni mai mici, spre deosebire de cele cu înveliș dur care se crapă. (fig. 4) Pentru obținerea contrastului optim, caracteristicile membranelor trebuie luate în considerare și puterea acustică ajustată în funcție de aceasta (Leong-Poi et al., 2002). Cele mai frecvente materiale membranare moi sunt moleculele de surfactant sau fosfolipidele, unde lungimea lanțului acinar influențează disoluția acustică a bulelor și coeziunea monostraturilor (Borden et al., 2005).

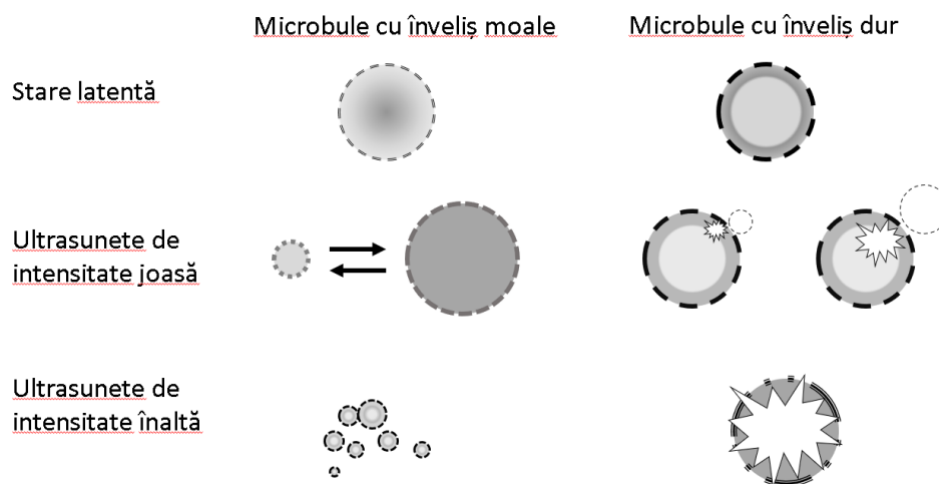


Fig 4. Comportamentul microbulelor cu înveliș moale și a celor cu înveliș dur la intensități diferite ale ultrasunetelor (modificat după Hernot și Kilbanov, 2008). Expunerea la ultrasunete de intensitate joasă ($IM=0,1-0,3$) determină o creștere a rezistenței la compresie manifestată prin expansiune volumică a microbulelor cu înveliș moale, respectiv deteriorare membranară focală cu eliminare parțială a gazului încapsulat pentru cele cu înveliș dur. La intensități mai mari ($IM>0,3-0,6$), se va produce fragmentarea microbulelor cu înveliș moale, respectiv apariția defectelor membranare multiple prin care se produce difuzia gazului în cazul microbulelor cu înveliș dur.

Substanțe de contrast pe bază de nanobule

Datorită dimensiunilor, microbulele nu pot părăsi vasul, chiar și în cazul tumorilor solide care prezintă frecvent defecte de vascularizație și drenaj limfatic slab. Acest aspect conduce la extravazare și retenție de macromolecule, fenomen cunoscut sub numele de efect de permeabilitate și retenție accentuată. Pentru extravazarea intratumorală, bulele trebuie să aibă un diametru mai mic de 400–800 nm, de aceea au fost denumite nanobule. Chiar și aceste nanobule au fost capabile să producă o reflexie accentuată a ultrasunetelor în aplicațiile ecografice. (Oeffinger și Wheatley, 2004). Mai mult decât atât, acumularea intratumorală importantă a nanobulelor a fost descrisă sub denumirea de țintire pasivă. Acestea se acumulează în interiorul tumorilor, folosind pasajul pasiv endotelial datorită dimensiunilor reduse, iar durata lor de viață poate fi de până la o oră, astfel fiind posibilă analiza ecografică detaliată (Yin et al., 2012).

Substanțe de contrast cu membrană pe bază de siliciu

Particulele cu membrană dură pe bază de siliciu prezintă dimensiuni cuprinse între 0.2–2 μm și nu pot fi incluse în grupurile micro- sau nanobulelor, nefiind bule propriu-zise. Ele au apărut în 2009 când au fost publicate primele studii *in vitro*. Este necesar un indice mecanic crescut (1,5-1,9) pentru a rupe membrana și a elibera gazul din particulele poroase, astfel producând un semnal detectabil ecografic (Lin et al., 2009). Prin comparație, indicele mecanic la care se produce dispersia gazului în cazul microbulelor cu înveliș lipidic este de cca. 1,0.

Biodistribuție și degradare

Pentru dezvoltarea unor noi agenți de contrast sunt folosite frecvent biomateriale aprobate clinic sau considerate biocompatibile. În paralel cu cercetările comportamentului ultrasonografic al materialelor de tipul bulelor/particulelor, trebuie efectuate teste de toxicitate și stabilitate in vitro în condiții fiziologice. Pentru bulele gazoase, s-a determinat că produșii fluorici, nefiind prezenți în mod natural în organismul uman, sunt inerti biologic și excretați complet prin respirați în mai puțin de 24h, fără a suferi modificări (Hutter et al., 1999; Toft et al., 2006).

Clearance-ul materialelor membranare se produce prin intermediul sistemului reticuloendotelial (ficat, splina), unde macrofagele digeră ceea ce rămâne în urma eliberării conținutului gazos prin difuzie. Clearance-ul renal nu a fost raportat pentru agenții de contrast aprobați clinic, astfel aceste substanțe pot fi administrate fără probleme pacienților cu funcție renală alterată. Durerea temporară acuzată de unii pacienți în zona lombară după injectarea substanței de contrast este determinată de acumularea microbulelor în vasele mici renale, deși efectul asupra circulației sangvine și funcției renale nu a fost găsit (Cokkinos et al., 2013; Liu et al., 2013).

Celulele Kupffer hepatice pot prelua atât particulele degazate, membranele și fragmentele, cât și microbulele intacte, iar observații similare au fost făcute și pentru alte populații de macrofage și neutrofile extrahepatice (Kindberg et al., 2003).

Considerații asupra utilizării sigure a substanțelor de contrast ecografice

Examinările ecografice cu SC expun pacienții la ultrasunete în același mod ca și ecografia clasică. Totuși folosirea de pulsuri de ultrasunete pentru destabilizarea bulelor situate în vasele microscopice ridică unele probleme legate de potențialul lor dăunător.

Cea mai importantă dintre interacțiuni este cunoscută sub numele de *cavitație inertială* și se referă la formarea rapidă, creșterea și colapsul unei cavitați gazoase intrafluidă ca rezultat al expunerii la ultrasunete. Când ultrasunetele de intensitate suficientă trec prin lichid rup legăturile fluide ale acestuia creând cavitați sferice intralichidiene. Colapsul rapid subsecvent al cavitaților determină eliberarea unei cantități mari de energie într-un volum foarte mic, fapt ce conduce la creșterea temperaturii centrale până la mii de grade Kelvin cu formarea de radicali liberi și emiterea de radiații electromagnetice.

Îngrijorarea legată de potențialele bioefecte induse de cavitație în ecografie a condus la multiple studii experimentale, multe dintre ele evaluând dacă prezența microbulelor de contrast reprezintă un factor ce amplifică apariția cavitațiilor, potențiind bioefectele ultrasunetelor.(Everbach et al., 1998)

Recomandările Federației Mondiale pentru Ecografie în Medicină și Biologie arată că este prudent să se practice o extensie a principiilor ALARA și în cazul contactului ecografic: Examinările ecografice cu substanță de contrast trebuie să expună pacientul la cel mai redus index mecanic, cel mai mic timp total de expunere acustică, cea mai mică doză de contrast și cea mai înaltă frecvență a ultrasunetelor, necesare pentru a obține informația diagnostică adecvată (Barnett et al., 2000).

Practica de zi cu zi arată că agenții de contrast ecografici sunt foarte bine tolerați și prezintă o rată de siguranță excelentă, supravegherea lor post-comercializare sugerând că cea mai importantă reacție adversă este cea anafilactică, aceasta fiind estimată a apărea la 1:7000 administrări atât pentru

microsferele de perflutren aprobate în SUA (Kitzman et al., 2000), cât și pentru cele de hexaflorid sulfuric din Europa. (Piscaglia et al. 2006). Această rată este comparabilă cu cea a majorității analgezicelor și antibioticelor și mai redusă față de cea a altor agenți de contrast, cum ar fi cei pe bază de iod.

Efectele adverse ale substanțelor de contrast folosite în ecografie

Reacțiile adverse observate în studiile pe animale nu au fost întâlnite în practica clinică, în pofida investigațiilor extinse (Robbin et al., 1998; Borges et al., 2002). Microbulele sunt extrem de mici, astfel încât obstrucția sau captura intracapilară nu pare a fi o problemă. Reacțiile adverse determinate de cavitație nu au fost relatate la oameni. Conținutul în galactoză a unor agenți și de proteine umane ale altora au fost considerate a fi potențiale cauze de reacții adverse, dar investigațiile clinice nu au relevat probleme majore.

Cele mai frecvente reacții raportate sunt similare celor relatate în cazul altor tipuri de substanțe de contrast: cefalee, senzație de căldură, roșeață. Efecte neobișnuite sunt greața, vărsăturile, amețelă, frisoane, febră, gust alterat, dispnee, durere retrosternală, etc (0-5%) (Correas et al., 2001; ter Haar 2002; Bokor et al., 2001). Aceste reacții adverse sunt rare, trecătoare și, în general ușoare.

Reacțiile adverse de tip alergic se produc rar, fiind raportate eritem generalizat și papule. Trei reacții anafilactice au fost relatate, doua la femei de 59 și 70 ani, și una la un bărbat de 70 ani (de Groot et al., 2004). Conracții ventriculare premature asimptomatice au fost observate în timpul ecocardiografiei cu substanță de contrast (van der Vouw et al., 2000).

Tratament

Tratamentul reacțiilor adverse determinate de substanțele de contrast utilizate în ecografie se adresează simptomelor. Acestea apar, de obicei, în primele 30 minute de la administrare. Contraindicațiile includ injectarea intraarterială și hipersensibilitatea cunoscută la CEUS. Atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu patologie cardio-pulmonară severă.

Ca și în cazul altor agenți de contrast, personalul trebuie să aibă pregătirea necesară și echipament adecvat de intervenție pentru eventualitatea, extrem de rară, a apariției efectelor adverse severe.

Perspective viitoare

Agenții de contrast utilizați în ecografie sunt substanțe sigure, eficiente și bine tolerate de pacienți. Spre deosebire de contrastul folosit în alte investigații imagistice, microbulele sunt modificate de ultrasunete. Înțelegerea comportamentului bulelor la expunerea la ultrasunete reprezintă cheia unei examinări ecografice eficiente cu substanță de contrast. Alegerea judicioasă a unei metode imagistice contrast specifice se bazează pe comportamentul agentului folosit și pe necesitățile examinării. Indexul mecanic este factorul major implicat în răspunsul eficient al sferelor de contrast la ultrasunete. Cercetările ulterioare în domeniul imagisticii moleculare și celulare vor oferi răspunsuri în ceea ce privește utilizarea microbulelor în terapia medicamentoasă și genetică.

6. Considerații asupra utilizării sulfatului de bariu în examinările radiologice

Sulfatul de bariu continuă să reprezinte agentul de contrast preferat pentru opacifierea tractului gastrointestinal în examinările fluoroscopice convenționale. (Ott și Gelfand, 1983, Seltzer et al., 1979) Acesta poate evidenția detalii fine ale mucoasei digestive și este rezistent la diluție comparativ cu substanțele iodate. În cazul adulților, reprezintă substanța cel mai frecvent folosită în situațiile clinice non-acute pentru evaluarea etiologiilor obstructive (excepție: ocluzia de intestin subțire). De asemenea este utilizat de rutină la pacienții cu catetere orale sau nazogastrice plasate în stomac sau intestinul subțire.

Administrarea bariului pentru opacifierea tractului gastro-intestinal superior

Sulfatul de bariu este o pudră albă micropulverizată comercializată în forme variate, inclusiv vrac, ce se administrează după amestecul cu apă. Bariul poate fi livrat în mixaje preambalate pregătite pentru utilizare individuală de către pacienți ce necesită investigații cu administrare pe cale orală sau rectală. Suspensia cu stabilitate optimă și care opacifiază corespunzător peretele organelor tubului digestiv are o concentrație de 60%. (Gelfand și Ott, 1982) Volumul de bariu necesar variază în funcție de examinare, anatomie și timpul de tranzit al pacientului. Amestecul de bariu cu densitate mare (pana la 250%) poate fi folosit în combinație cu aerul sau gazul efervescent pentru studiile în dublu-contrast. În general, studiile irigografice necesită o cantitate de 1000-2000 ml, iar cele ale tractului gastrointestinal superior cca 400 ml.

Formulele oferite de diverși producători sunt alterate în diferite segmente ale tubului digestiv de condițiile locale cum ar fi aciditatea lumenală care afectează precipitarea bariului și, astfel, opacifierea parietala optimă. De asemenea, diferențele locale ale compoziției apei de robinet alterează calitatea bariului, astfel încât nu există o formulă universal valabilă. (Miller și Skucas, 1977).

Complicațiile utilizării sulfatului de bariu

Cele mai importante complicații ce pot apărea în urma folosirii bariului sunt cele datorate pasajului intramediastinal sau intraperitoneal. Potențialele complicații depind de segmentul în care se produc. Perforația esofagiană determină mediastinită, iar cea gastrică, duodenală sau intestinală înaltă peritonită. Perforația colică este grevată de o mortalitate crescută, probabil datorită numărului mare de bacterii saprofite existente la acest nivel.

Mediile de contrast solubile în apă sunt absorbite rapid din spațiile intestinale și cavitatea peritoneală, astfel ele putând fi folosite în cazul pacienților suspectați de perforația unui organ lumenal. Mulți autori recomandă ca acești agenți să fie folosiți inițial în toate cazurile și, dacă nu se evidențiază o perforație, examinarea să fie continuată cu administrarea bariului. Aceste studii de tip follow-up sunt necesare întrucât orificiile mici de perforație pot trece neobservate la examinarea cu contrast hidrosolubil. (Swanson et al, 2003)

Deși sulfatul de bariu este inert, ocazional poate produce simptome dacă este aspirat, mai ales în cazul pacienților cu patologii pulmonare cunoscute. De obicei, bariul este mobilizat proximal de activitatea ciliară a epitelului bronșic normal. În cazul afectării epiteliale bronșice, eliminarea normală a bariului

este întârziată. Dacă nu este expectorat complet, bariul poate rămâne pe timp indefinit intrapulmonar și poate determina inflamație. (Vessal et al., 1975). Aspirația unor volume mari conduce la dispnee importantă sau pneumonie.

Reacții adverse ale bariului în examinările tubului digestiv

Evenimentele adverse apărute în urma administrării orale sau rectale a sulfatului de bariu sunt minore, cele mai frecvente fiind greață, vărsături și dureri abdominale sau discomfort în timpul și/sau după examinare. Aceste "reacții" nu sunt de tip alergic, ci sunt parte a unui răspuns fiziologic rezultat în urma distensiei viscerale. Reacțiile vasovagale sunt întâlnite și după distensia colonului ca urmare a irigografiilor cu dublu-contrast.

Reacții de tip alergic

Reacțiile anafilactoide la administrarea enterică a bariului sunt extrem de rare. Frecvența lor a fost raportată de 1 la 750000 examinări, majoritatea manifestărilor fiind ușoare. (Gelfand et al., 1985) Cele mai comune dintre acestea sunt rash-uri tranzitorii, urticarie, prurit, discret bronhospasm.

Reacțiile adverse moderate sau severe prezintă o rată de apariție de 1 la 2,5 milioane de expuneri (Seymour și Kesack, 1997) cu manifestări ce includ semne dermatologice mai extinse, simptome respiratorii și evenimente vasculare (hipotensiune), acestea necesitând terapie farmacologică. A fost descris și angioedemul gastric sau intestinal (Polger et al., 1988). O reacție alergică extremă de tipul necrolizei epidermice toxice a fost raportată ca urmare a unei examinări fluoroscopice gastrointestinale. Această afecțiune necesită spitalizare și este asociată cu o rată de mortalitate de cca 30%. (Schmidt et al., 1998)

A fost postulată și o posibilă asociere între istoricul de astm și reacția alergică la bariu; totuși nu există dovezi concludente de tip cauză-efect. Este probabil că în cazul unei reacții adverse la un astmatic tratamentul va fi mult mai dificil (Feczko, 1990).

Posibile etiologii ale reacțiilor alergice la examinările baritate

Cauzele efectelor adverse de tip alergic apărute în timpul investigațiilor cu bariu sunt necunoscute. Sunt numeroși alergeni, pe lângă bariul propriu-zis, care pot fi răspunzători de aceste evenimente.

Bariu

Deși bariul este considerat, în general, insolubil, cantități minime pot disocia, rezultând ioni de bariu liberi ce se pot dizolva în soluție și pot fi potențial absorbiți din tractul digestiv. (Mauras et al., 1983) Semnificația clinică a absorbției acestor cantități infime este speculativă, mai ales datorită prezenței unor elemente măsurabile spectrometric în rezervele de apă ale unor orașe la nivel mondial. De aceea se consideră că bariul absorbit în cursul examinărilor digestive este aproape imposibil să constituie un alergen. (Skucas, 1997)

Prođuși auxiliari

În trecut, producții medicali auxiliari, cum ar fi cei care conțin latex, erau considerați responsabili de unele dintre reacțiile alergice produse după administrarea agenților de contrast baritați (Sondheimer et al., 1989), dar, după eliminarea latex-ului din canulele și mânușile folosite la irigografie, reacțiile au continuat să apară și atenția s-a îndreptat către alte cauze. (Gelfand, 1991), inclusiv silicon și lubrifianți rectali. (Jones, 1988)

Aditivi

Este o mare posibilitate ca reacțiile alergice la produsele de bariu comerciale să rezulte din expunerea la diverși aditivi folosiți la preparare, cum ar fi: agenți antispumare, arome, conservanți, antifloculanți. Carbometilceluloza a fost folosită pentru a îmbunătăți stratificarea și circulația suspensiei baritate. Diverse tipuri de metilceluloză au fost identificate ca alergeni la injectarea conjugată cu corticosteroizi la nivelul articulațiilor (Garcia-Ortega et al. 2003), mușchilor (Bircher și Izakovic 2004), precum și la ingestia unor cantități mari de bariu. (Muroi et al., 1997) Granulele efervescente, folosite pentru examinările în dublu contrast ale esofagului și tractului gastrointestinal superior, conțin aditivi ce includ acid tartaric, acid citric și agenți antispumare. Aceste substanțe pot induce un răspuns alergic la administrarea orală. (Seymour și Kesack, 1997)

Toxicitatea directă a bariului

Toxicitatea directă a bariului administrat oral sau rectal a fost raportată extrem de rar. (Savry et al., 1999). Bariul care disociază din compusul stabil reprezentat de sulfatul de bariu, poate forma alți compuși chimici, unii solubili, care vor fi absorbiți în torentul sangvin și determină toxicitate. Clorura de bariu, sulfitul de bariu și carbonatul de bariu se regăsesc în această categorie. Acest fapt are mai multe șanse de apariție dacă bariul industrial contaminează bariul de tip farmaceutic folosit în scop diagnostic.

Simptomatologia acută a toxicității baritate se instalează rapid și includ greață, vărsături și diaree apoasă. Absorbția bariului determină modificări ale balanței electrolitice, cu instalarea rapidă a unei hipopotasemii severe (Achlawat și Sachdev, 1999). Netratată, aceasta poate conduce la o cascadă de simptome ce includ slăbiciune musculară, stop respirator, comă, aritmii cardiace și deces (Ghose et al., 2009).

Terapia pentru intoxicația acută cu bariu include infuzie agresivă cu compuși de potasiu cu monitorizarea și corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic (Payne et al., 2011)

Tratamentul reacțiilor adverse la agenții de contrast baritați

Fiecare departament de radiologie în care se administrează substanțe de contrast baritate oral sau rectal, trebuie să dețină o infrastructură care să permită intervenția rapidă în eventualitatea rară a unei reacții adverse, alergice sau non-alergice. Personalul medical, asistenți și medici, trebuie să fie la curent cu istoricul pacientului (alergii cunoscute, astm, comorbidități ce pot altera permeabilitatea mucoasei intestinale), astfel identificând pacienții cu risc de a dezvolta aceste tipuri de reacții.

7. Considerații medico-legale asupra utilizării substanțelor de contrast în radiologia și imagistica medicală

Agenții de contrast sunt utilizați pe scară largă în investigațiile imagistice moderne. Mediul de contrast ideal ar trebui să înregistreze o concentrație crescută la nivel tisular fără a produce efecte adverse. Din păcate, acest deziderat nu a fost încă atins. Folosirea extensivă a acestora determină apariția unor aspecte medico-legale legate de complianța pacientului, indicația adecvată a SC, utilizarea celui mai indicat agent, evaluarea grupurilor populaționale speciale și competența personalului din centrele imagistice de a acționa în urgențele determinate de administrarea SC. Toate aceste aspecte reprezintă preocupări ale radiologilor în a oferi informații adecvate pacienților legate de administrarea SC, respectiv în evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu și pregătirea pentru eventualitatea apariției efectelor adverse.

Consimțământul informat poate fi definit ca un proces de comunicare între pacient și medic ce va avea ca rezultat acordul pacientului de a efectua o procedură medicală specifică. Scopul acestuia este de a aduna informații relevante care să permită desfășurarea în condiții sigure a procedurii.

Odată cu implementarea continuă a diferitelor modalități de investigație imagistică, obținerea consimțământului informat reprezintă o acțiune practică prin care pacientul este avertizat asupra riscurilor investigației, dar și informat despre beneficiile pe care aceasta le aduce.

Limitările consimțământului informat în radiologie și imagistică sunt determinate de nefamiliarizarea pacientului cu natura invizibilă a radiațiilor, posibilitățile de măsurare ale acestora și probabilitatea efectelor lor stocastice. (Berlin, 2011) Mai mult, timpul acordat obținerii sale de către personalul medical este limitat de programul de lucru și de reținerea pe care unii radiologi o au în a discuta despre complicațiile determinate de administrarea SC. (Pomara et al, 2015)

Pe baza celor menționate și a dovezilor documentate care sugerează că SC sunt substanțe relativ sigure, un formular de consimțământ informat preformat reprezintă cea mai frecventă practică în serviciile de radiologie la nivel mondial. (Bettman 2004, Pomara et al 2015) Există studii conform cărora o comunicare verbală interactivă medic-pacient asociată cu elemente de informare de tip multimedia ce explică beneficiile utilizării SC, raritatea reacțiilor de hipersensibilitate, probabilitatea ca cele mai multe dintre acestea să fie ușoare și tranzitorii, precum și identificarea populațiilor la risc, pot reduce în mod efectiv temerile pacientului și confuziile ce apar în alegerea modalității specifice de diagnostic sau a procedurii intervenționale optime (Hopper et al 1994, Winterton et al 2007, Cowan et al 2007)

Noi credem că discuția cu pacientul alături de punerea la dispoziție a unui chestionar scurt, ținut pe obținerea informațiilor necesare identificării pacienților cu risc, sunt de ajuns pentru a realiza un consimțământ informat corect atât pentru pacient cât și pentru medic. Fără îndoială, această practică de rutină reduce anxietatea pacientului, fiind cunoscut faptul că ea reprezintă un important element ce exacerbează posibilele reacții adverse la SC. (Yucel et al, 2005)

Justificarea utilizării SC din motive clinice reprezintă responsabilitatea radiologului după cum este stabilit de politicile instituționale și departamentale în vigoare. (ESUR, ACR)

În final, putem propune o schemă informală a organizării ierarhice de obținere și utilizare a informațiilor necesare administrării în condiții sigure a SC, schemă ce ar putea fi adoptată de orice serviciu de radioimagică. (Fig. 5)

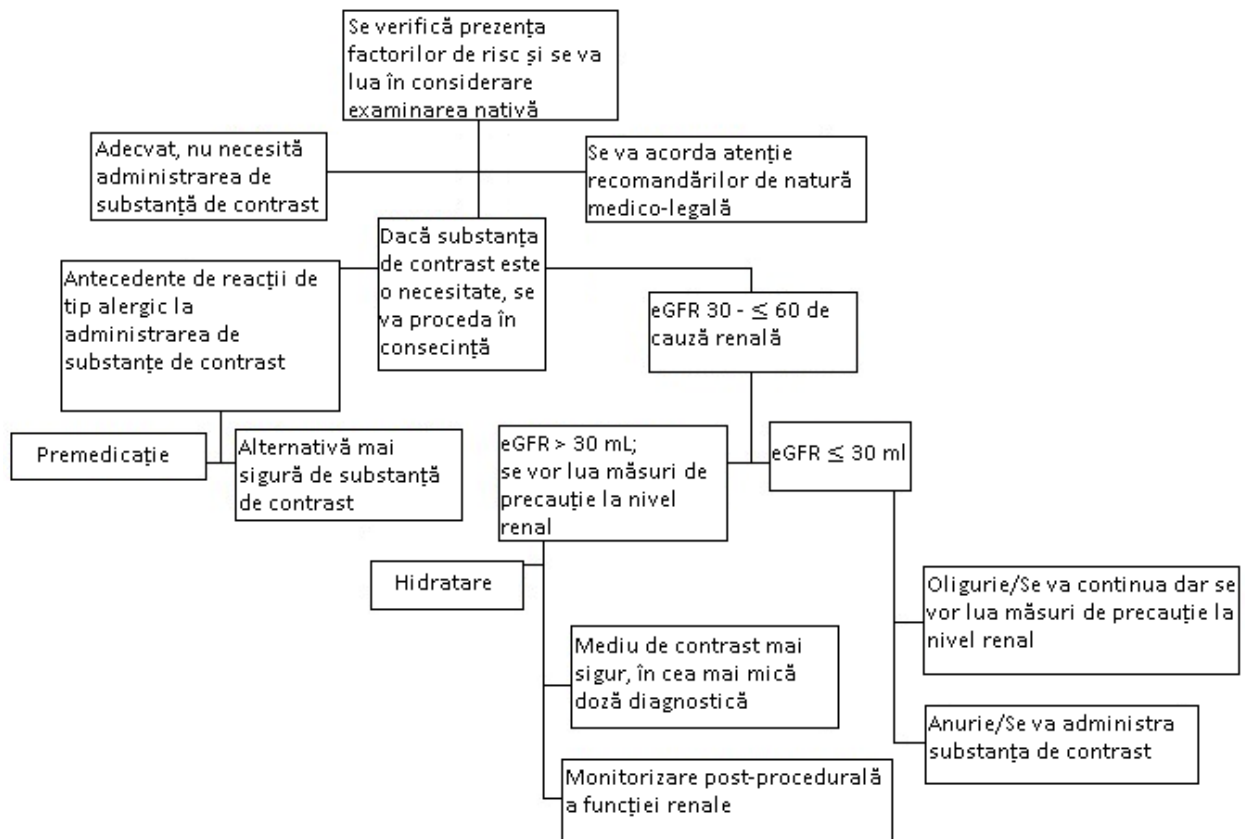


Fig.5. Organizare ierarhică procedurală de obținere a informațiilor necesare pentru utilizarea sigură a SC în radiologia și imagistica medicală. (modificat după Mohamed R.N, 2017)

TABELE RECAPITULATIVE

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 primele 20 minute după administrarea contrastului;
5. Toate departamentele în care se administrează substanța de contrast trebuie să fie echipate cu trusa de urgență pentru șoc anafilactic.
6. 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. Cursarea periodică a asistenților medicali (basic life support) și medicilor (advanced life support) este obligatorie.

Tabel 1 - Clasificarea reacțiilor adverse la PCI și SCGd

REAȚIILE ADVERSE la PCI&SCGd	REAȚII ADVERSE NON-RENALE	REAȚII ADVERSE ACUTE	Anafilactoide	- ușoare - moderate - severe	
			Chemotoxice	- ușoare - moderate - severe	
	REAȚII ADVERSE TARDIVE	REAȚII ADVERSE INTÂRZIATE	apar numai după utilizarea de PCI, ele nefiind descrise și după administrarea unei SCGd.		
			Fibroza sistemică nefrogenică (SCGd) Tireotxicoza (SCI)		
	REAȚII ADVERSE RENALE	Nefropatia contrast indusă / Leziunea renală acută postcontrast în special la: - Diabeticii în tratament cu metformin - Pacienții dializați - Pacienții cu mielom multiplu			
	REAȚII ADVERSE DIVERSE	Tumori secretante de catecolamine			
		Sarcina și lactația			
Acumulări cerebrale de Gd					
Depozite tegumentare, osoase și hepatice de Gd					
Efecte pulmonare					
Efecte asupra sângelui și endoteliului					
Extravazarea contrastului					

Tabel 2 - Reacții adverse acute

Reacțiile imediate sunt reacții acute de hipersensibilitate ce **apar în prima oră de la administrare**, fiind posibile atât în cazul produșilor iodați (cu incidență mai mare) cât și în cazul agenților de contrast pe bază de gadolinium (cu incidență mai mică)

Reacții anafilactoide (idiosincrazice)

Reacții chemotoxice (fiziologice)

Tabel 2 - Reacții adverse acute

<p>Ușoare</p>	<ul style="list-style-type: none"> - urticarie/prurit, - edem cutanat, - iritație faringiană pe arii restrânse, - ușoară congestie nazală, - senzație de strănut, - conjunctivită, - rinoree 	<ul style="list-style-type: none"> - greață/vărsături ușoare, - roșeață/senzații de cald sau de frig tranzitorii, - cefalee, - amețeală, - anxietate, - gust modificat, - ușoară hipertensiune, - reacție vaso-vagală
<p>Moderate</p>	<ul style="list-style-type: none"> - urticarie/prurit difuz, - eritem difuz, - edem facial neînsoțit de dispnee, - sensibilitate faringiană sau răgușeală neînsoțite de dispnee, - wheezing/bronhospasm, - hipoxie ușoară 	<ul style="list-style-type: none"> - grețuri sau vărsături prelungite, - durere toracică localizată, - reacție vaso-vagală ce necesită și răspunde la tratament
<p>Severe</p>	<ul style="list-style-type: none"> - edeme difuze sau edem facial însoțit de dispnee, - eritem difuz însoțit de hipotensiune, - aritmii cardiace amenințătoare de viață, - hipotensiune, - bronhospasm, - edem laringian, - edem pulmonar, - pierderea conștienței, - sincopă, - deces 	<ul style="list-style-type: none"> - reacție vaso-vagală refractară la tratament, - aritmii cardiace, - convulsii, - pierderea conștienței, - salt hipertensiv

Tabel 3 - Principii generale de tratament al reacțiilor adverse acute

Tratamentul este similar pentru reacțiile adverse acute după PCI sau SCGd
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 (iodată sau paramagnetică)
Aprecierea oportunității examinării cu contrast
Asigurarea disponibilității echipamentelor, materialelor și medicamentelor necesare acordării primului ajutor
Menținerea branulei și urmărirea atentă a pacientului încă 30 minute după administrarea contrastului
Înregistrarea în documentele medicale a tipului de contrast folosit, a concentrației și dozei
Înregistrarea în documentele medicale a oricărui eveniment advers și a modului de reacție
Instruirea periodică a personalului din Laboratorul de radiologie

Tabel 4 - Tratatamentul reacțiilor adverse acute ușoare

REAȚII ACUTE UȘOARE		
prurit, urticarie/eritem localizat	linie venoasă monitorizare funcții vitale	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Antihistaminic oral <ul style="list-style-type: none"> • Clorhidrat de difenhidramină (Calmaben) 50mg p.o. - adulți și copii peste 12 ani sau • Difenhidramina (Benadryl) 25- 50 mg p.o. sau • Fexofenadină (Allegra) 180mg p.o. - adulți și copii peste 12 ani sau • Loratadină (Claritine) 10 mg p.o. adulți și copii peste 30kg
greață, vărsături, amețeli,		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tratatament suportiv - adm fluide NaCl 0,9% sau soluție Ringer (SR) ▶ Antiemetice - Ondansetron 4mg i.v.

Tabel 5 - Tratamentul reacțiilor adverse acute moderate

REAȚII ACUTE MODERATE		
urticarie progresivă/disemi- nată	linie venoasă monitorizare funcții vitale considerați apelarea echipei de urgență	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Antihistaminic oral <ul style="list-style-type: none"> • Clorhidrat de difenhidramină (Calmaben) 50mg p.o. - adulți și copii peste 12 ani sau <ul style="list-style-type: none"> • Difenhidramina (Benadryl) 25- 50 mg p.o./i.m. sau <ul style="list-style-type: none"> • Loratadina (Claritine) 10 mg p.o. adulți și copii peste 30kg sau <ul style="list-style-type: none"> • Cetirizine (Zyrtec) 10 mg p.o. adulți și copii peste 12 ani ▶ Adrenalină i.m. <ul style="list-style-type: none"> • EpiPen 300 (0,3mg adrenalină) - adulți și copii peste 30kg • EpiPen 150 (0,15mg adrenalină) - copii 15-30kg
eritem difuz		<ul style="list-style-type: none"> ▶ normotensiv -> fără tratament ▶ hipotensiv -> expansiune volemică cu SF/SR 1000 ml i.v. -> refractar: Adrenalină i.m. (EpiPen 300 sau EpiPen 150)
bronchospasm (tuse, dispnee, sibilante)		<ul style="list-style-type: none"> ▶ O₂ pe mască - 6-10 L/min ▶ Inhalant beta agonist (Ventolin) - 1-2 pufuri (100mcg/puf) repetate de până la 3 ori ▶ Refractar: Adrenalină i.m. (EpiPen 300 sau EpiPen 150)
angioedem (edem facial fără dispnee, răgușeală, respirație șuierătoare, senzația de constricție a gâtului fără dispnee)		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adrenalină i.m. <ul style="list-style-type: none"> • EpiPen 300 (0,3mg adrenalină) - adulți și copii peste 30kg • EpiPen 150 (0,15mg adrenalină) - copii 15-30kg

Tabel 6 - Tratamentul reacțiilor adverse acute severe

REAȚII ACUTE SEVERE

Tabel 6 - Tratamentul reacțiilor adverse acute severe

<p>Hipotensiune arterială cu tahicardie (TAS < 90 mmHg, AV > 100 bpm)</p> <p>Reacție anafilactoidă !!</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▶ O₂ pe mască - 6-10 L/min ▶ Ridicarea membrelor inferioare la 60° ▶ Expansiune volemică cu SF/SR 1000 ml i.v. in bolus ▶ Adrenalină i.v. -> 0,1-0,3 mg (1-3 ml in diluție 1:10.000) adm lent in perfuzia cu fluide; doza se poate repeta la 1-2' până la 1 mg (10 ml)
<p>Hipotensiune arterială cu bradicardie (TAS < 90 mmHg, AV < 60 bpm)</p> <p>Reacție vasovagală !!</p>	linie venoasă	<ul style="list-style-type: none"> ▶ O₂ pe mască - 6-10 L/min ▶ Ridicarea membrelor inferioare la 60° ▶ Expansiune volemică cu SF/SR 1000 ml i.v. in bolus ▶ Refractor: Atropină 0,6-1,0 mg i.v. adm lent urmată de flash de soluție salină. Se poate repeta până la o doză maximă de 2-3 mg
<p>Hipertensiune arterială (TAS < 200 mmHg, TAD > 120 mmHg)</p>	monitorizare funcții vitale apelați echipa de urgență	<ul style="list-style-type: none"> ▶ O₂ pe mască - 6-10 L/min ▶ Labetalol 20 mg i.v. lent; se poate dubla doza la fiecare 10' ▶ Dacă nu este disponibil: <ul style="list-style-type: none"> • Nitroglicerina s.l. 0,5 mg/tb; repetat la fiecare 5-10' și • Furosemid 20-40 mg i.v. lent
<p>Edem pulmonar (dispnee cu tahipnee, tuse productivă, tegumente palide și reci, cianoză a buzelor și extremităților)</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▶ poziție semișezândă ▶ O₂ pe mască - 6-10 L/min ▶ Furosemid 20-40 mg i.v. lent in cca 2
<p>Edem laringian (dispnee extremă, tuse productivă, tegumente palide și reci, tahipnee, cianoză a buzelor și extremităților)</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▶ O₂ pe mască - 6-10 L/min ▶ Adrenalină i.v. -> 0,1-0,3 mg (1-3 ml in diluție 1:10.000) adm lent intr-o perfuzia cu fluide; doza se poate repeta la 1-2' până la 1 mg (10 ml) sau ▶ Adrenalină i.m. -> Epipen 300 (adulti si copii peste 30 kg) sau Epipen 150 (copii 15-30kg)
<p>Convulsii</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▶ poziționare in decubit lateral drept ▶ O₂ pe mască - 6-10 L/min ▶ Diazepam 5-10 mg i.v. lent

Tabel 7 - Tratamentul reacțiilor adverse acute severe

STOP CARDIO-RESPIRATOR		
<p>pacient neresponsiv, fără puls, nu respiră sau respirații agonice, tegumente palide și apoi cianotice</p>	<p>securizați căile aeriene apelați echipa de urgență</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Incepeți manevrele de resuscitare <ul style="list-style-type: none"> • masaj cardiac extern inițiat rapid, în mijlocul sternului, cu un raport compresii/respirației de 30:2, menținut continuu ▶ Defibrilarea <ul style="list-style-type: none"> • se aplică cât mai precoce un singur șoc de obicei (360 J la defibrilatoarele unipolare) ▶ Se reia masajul cardiac extern (30:2) ▶ Droguri <ul style="list-style-type: none"> • Adrenalină 1 mg i.v. la 3-5 min

Tabel 8 - Pretestarea

PRETESTAREA
<p>Adminstrarea intradermică a substanței de contrast pentru a testa probabilitatea apariției reacțiilor adverse nu s-a dovedit utilă în scăderea riscului apariției acestora și nu este recomandată.</p>

Tabel 9 - Premedicația steroidiană

PREMEDICAȚIA
<p>Are drept scop diminuarea probabilității de apariție a unei reacții alergice la pacienții cu risc crescut.</p>

Tabel 9 - Premedicația steroidiană

PREMEDICAȚIA	
Pentru a fi eficientă, premedicația corticosteroidiană trebuie inițiată cu cel puțin 6 ore înaintea administrării contrastului	
Premedicația steroidiană este recomandată doar pacienților care au avut reacții moderate sau severe la aceeași clasă de substanță de contrast și care au necesitat tratament.	
Nu se recomandă premedicație sau evitarea administrării contrastului în alte cazuri: reacții alergice la alte substanțe (inclusiv crustacee marine, topice iodate sau substanțe de contrast din alte clase), astm bronșic, alergii sezoniere, alergii multiple la alimente sau medicamente.	
PREMEDICAȚIA ORALĂ (preferată)	
varianta 1	50 mg prednison p.o. la 13 ore, 7 ore și 1 oră înainte administrării SC <i>plus</i> 50 mg difenhidramină (Benadryl) sau clorhidrat de difenhidramină (Calmaben) p.o. 1 oră înainte administrării SC
varianta 2	32 mg metilprednisolon (Medrol) p.o. la 12 ore și la 2 ore înainte administrării SC <i>plus</i> 50 mg difenhidramină (Benadryl) sau clorhidrat de difenhidramină (Calmaben) p.o. 1 oră înainte administrării SC
PREMEDICAȚIA PARENTERALĂ	
când premedicația orală nu este posibilă	se folosește varianta 1 la care fiecare doză de prednison este înlocuită de 200 mg hidrocortizon i.v.
PREMEDICAȚIA ACCELERATĂ (în cazul urgențelor)	
varianta 1	succinat sodic de metilprednisolon (Solu-Medrol) 40 mg i.v. sau succinat sodic de hidrocortizon (Solu-Cortef) 200 mg i.v. imediat și apoi la fiecare 4 ore până la administrarea SC <i>plus</i> 50 mg difenhidramină (Benadryl) 50 mg i.v. sau clorhidrat de difenhidramină (Calmaben) 50 mg p.o. 1 oră înainte administrării SC
varianta 2	Dexamethasone sodium phosphate (Decadron) 8 mg i.v. imediat și apoi la fiecare 4 ore până la administrarea SC plus difenhidramina 50 mg IV cu 1 oră înainte de administrarea contrastului
varianta 3 (numai în caz de forță majoră)	Solu-Medrol 40 mg i.v. sau Solu-Cortef 200 mg i.v. plus difenhidramina (benadryl) 50 mg i.v. din oră în oră până la administrarea SC

Tabel 10 - Reacții adverse întârziate

REAȚII ADVERSE ÎNTÂRZIATE	
Reacțiile adverse întârziate apar între 1 oră și o săptămână de la injectarea <u>numai</u> a unei SCI	
Clinică	- modificări tegumentare ușoare sau moderate și autolimitante: rush maculo-papulos, eritem, prurit, tumefiere
Factori de risc	- reacții întârziate în antecedente la SCI - tratament cu Interleukina-2 - utilizarea de dimeri non-ionici
Management	- nu necesită decât arareori tratament sau tratamentul este doar simptomatic: <ul style="list-style-type: none"> • antihistaminice • steroizi topici • emoliente
Recomandări	- pacienții la risc trebuie avertizați asupra posibilității apariției unor reacții întârziate - patch-testul sau testările intradermice ulterioare pot fi utile pentru confirmarea reacției întârziate la SCI și pentru a studia modelele de reactivitate încrucișată cu alți agenți - utilizați altă SCI decât cea la care reacția întârziată a apărut în antecedente - profilaxia medicamentoasă nu este în general recomandată

Tabel 11 - Reacții adverse tardive la substanțele de contrast iodate

REAȚII ADVERSE TARDIVE LA PCI - TIREOTOXICOZA -	
La risc	- pacienți cu b. Graves netratată - gușă multinodulară și autonomia tiroidiană, în special la vârstnici și/sau în zonele cu dietă deficitară în iod
Fără risc	- pacienții cu funcție tiroidiană normală

Tabel 11 - Reacții adverse tardive la substanțele de contrast iodate

REAȚII ADVERSE TARDIVE LA PCI - TIREOTOXICOZA -	
Recomandări	<ul style="list-style-type: none"> - SCI nu trebuie administrate la pacienții cu hipertiroidism manifest - Tratament profilactic (endocrinolog) la pacienții cu risc - Monitorizare strictă endocrinologică după administrare SCI - Evită administrare de contrast iodat pentru colangio i.v. la pacienții cu risc

Tabel 12 - Reacții adverse tardive la substanțele de contrast pe bază de gadolinium

REAȚII ADVERSE TARDIVE LA SCGd - FIBROZA SISTEMICĂ NEFROGENICĂ -		
Reacție adversă serioasă, uneori fatală, a substanțelor de contrast pe baza de gadolinium, ce apare la pacienții cu afecțiuni renale acute sau cronice severe.		
Factorii de risc	<ul style="list-style-type: none"> • disfuncția renală (RFG_e < 30 ml/min) - riscul cel mai mare la pacienții dializați și la cei cu boală cronică renală severă (St. 4, 5) nedializați sau insuficiența renală acută; • tipul de chelați de gadolinium folosiți • doze mari de SCGd repetate la intervale scurte de timp (< 7 zile) • acidoza metabolică sau medicație ce predispune la acidoză, • terapie cu eritropoetină în doze mari, • imunosupresia, • vasculopatii diverse, • infecții sau evenimente proinflamatorii acute. 	
	Pacienți ambulatori	Pacienți internați

Tabel 12 - Reacții adverse tardive la substanțele de contrast pe bază de gadolinium

REAȚII ADVERSE TARDIVE LA SCGd - FIBROZA SISTEMICĂ NEFROGENICĂ -		
Evaluarea riscului	<ul style="list-style-type: none"> fișă de consimțământ minuțioasă pentru evidențierea factorilor de risc ai unei funcții renale compromise (pacienți cu antecedente personale sau familiale de boală renală, diabetici, hipertensivi, aterosclerotici, pacienți expuși unei medicații cronice potențial nefrotoxice) aprecierea obligatorie a funcției excretorii renale prin determinarea ureei plasmatice/BUN și creatininei serice și calcularea ratei estimate de filtrare glomerulară (RFGe) la pacienții cu factori de risc 	<ul style="list-style-type: none"> parametrii de retenție azotată vor fi obligatoriu determinați la toți pacienții internați, indiferent de boală sau secția în care aceștia sunt internați.
Alegerea SCGd adecvate		

Tabel 13 - Alegerea SCGd

FIBROZA SISTEMICĂ NEFROGENICĂ - Alegerea chelaților de gadolinium adecvați -		
Gr. 1: risc înalt de FSN	Gr. 2: risc intermediar	Gr. 3: risc scăzut
<ul style="list-style-type: none"> Gadodiamide (Omniscan®) Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®) Gadoversetamide (OptiMARK®) 	<ul style="list-style-type: none"> Gadobenate dimeglumine (MultiHance®) Gadoxetate disodium (Primovist®) 	<ul style="list-style-type: none"> Gadobutrol (Gadovist®) Gadoterate meglumine (Dotarem®)

Tabel 13 - Alegerea SCGd

FIBROZA SISTEMICĂ NEFROGENICĂ - Alegerea chelaților de gadolinium adecvați -		
<p>Recomandări:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EMA a suspecdat dreptul de utilizare intravenoasă. - doar Magnevistul poate fi folosit pentru adm intraarticulare 	<p>Recomandări:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EMA permite doar utilizarea hepato-biliară - utilizați cu precauție la pacienții cu RFGe < 30 ml/min/1.73 m² - interval de cel puțin 7 zile între două injectări - la femeia însărcinată: doar pentru a da informații diagnostice esențiale . <p><input checked="" type="checkbox"/> testarea pentru RFG nu este obligatorie.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> aprecierea funcției renale prin chestionar dacă nu este disponibilă creatinina</p>	<p>Recomandări:</p> <ul style="list-style-type: none"> - precauție la pacienții cu RFGe < 30 ml/min/1.73 m² - interval de 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 <p><input checked="" type="checkbox"/> testarea pentru RFG nu este obligatorie.</p>

Tabel 14 - Evaluarea funcției renale prin calcularea RFG

Evaluarea funcției renale prin calcularea ratei estimate de filtrare glomerulară înaintea administrării unui chelat din grupa a II-a	
pacienți dializați	RFGe nu este necesară; RFGe nu este utilă
pacienți cu IRA	RFGe nu este necesară; RFGe nu este utilă
pacienți internați	este necesară obținerea RFGe cu 1-2 zile înainte de administrarea SCGd

Tabel 14 - Evaluarea funcției renale prin calcularea ratei estimate de filtrare glomerulară înaintea administrării unui chelat din grupa a II-a

Evaluarea funcției renale prin calcularea ratei estimate de filtrare glomerulară înaintea administrării unui chelat din grupa a II-a	
pacienți ambulatori fără RFGe la momentul examinării	<p>în absența factorilor de risc nu este necesară calcularea RFGe</p> <p>în prezența factorilor de risc obțineți creatinina serică și RFGe</p>
pacienți ambulatori cu RFGe calculat și > 45	<p>în absența factorilor de risc și cu RFGe mai mare sau egal cu 60 - nu este necesară recalcularea RFGe</p> <p>în prezența factorilor de risc și/sau RFGe 45-59 este necesară determinarea creatininei și calcularea RFGe doar dacă RFGe precedent este mai vechi de 6 săptămâni</p>
pacienți ambulatori cu RFGe calculat și < 44	este necesară obținerea RFGe cu 1-2 zile înainte de administrarea SCGd

Tabel 15 - Reacții adverse renale - nefropatia contrast indusă

NEFROPATIA CONTRAST INDUSĂ		
Deteriorare acută a funcției renale urmare a administrării intravasculare de contrast iodat , in absența altor evenimente nefrottoxice.		
SCGd administrate conform recomandărilor nu asociază NCI decât în mod cu totul și cu totul excepțional. În cazul pacienților cu funcție renală alterată există însă riscul de FSN		
Factorii de risc	Care țin de pacient	Care țin de tehnica/protocolul de examinare
	<ul style="list-style-type: none"> • RFG_e < 45 ml/min/1.73 m² inaintea administrării intraarteriale • RFG_e < 30 ml/min/1.73 m² inaintea administrării intravenoase • In particular in asociere cu: <ul style="list-style-type: none"> - IRA cunoscută sau bănuită - Nefropatie diabetică - Deshidratare - ICC (NYHA gr. 3-4) si FEVS - Infarct miocardic recent (< 24 h) - Hiper sau hipotensiune - Tulburări metabolice (DZ, gută, etc) - Vârsta avansată (> 60 ani) - Medicație nefrototoxică concomitentă 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrare intraarterială • Agenți hiperosmolari • Doze mari de contrast • Administrări repetate la intervale scurte de timp (48-72 ore)
Screening Profilaxie	Selecția pacienților	Tehnică adecvată
	<ul style="list-style-type: none"> • Necesară obținerea nivelului de creatinină serică (cu sau fără RFG_e) la pacienții cu risc inaintea examinării dar nu mai veche de 30 zile. • Necesară determinarea RFG_e sau creatininei serice la 48 h după administrarea contrastului iodat 	<ul style="list-style-type: none"> • Apreciați oportunitatea utilizării unei metode imagistice alternative ce nu necesită SCI. • Discutați cu clinicianul oportunitatea abandonării medicației nefrottoxice • Utilizați produși de contrast hipo sau izo-osmolari • Utilizați cele mai mici doze posibile pentru obținerea unor imagini diagnostice

Tabel 15 - Reacții adverse renale - nefropatia contrast indusă

		<ul style="list-style-type: none"> • Hidratare i.v.
--	--	--

Tabel 16 - Variante de hidratare pentru prevenția NCI

NEFROPATIA CONTRAST INDUSĂ	
Variante de hidratare	
Administrare i.v. / i.a. cu expunere renală la al doilea pasaj	Administrare i.a. cu expunere renală la primul pasaj
<p>NaHCO₃ 1,4% (sau 154 mmol/l în soluție de dextroză 5%) p.e.v. cu debit de 3 ml/kgc/h 1 oră înainte de adm. PCI.</p> <p>sau</p> <p>NaCl 0,9% p.e.v. cu debit de 1 ml/kg/oră 3-4 ore înainte și 4-6 ore după adm PCI</p>	<p>NaHCO₃ 154 mEq/l în dextroză 5% p.e.v. cu debit 3 ml/kgc/h 1 oră înainte de adm. PCI și</p> <p>1 mg/gc/h 4-6 ore după adm</p> <p>sau</p> <p>NaCl 0,9% p.e.v. cu debit de 1 ml/kg/oră 3-4 ore înainte și 4-6 ore după adm PCI</p>

Tabel 17 - Pacienți dializați

HEMODIALIZA
Prođuși iodați
Nu este necesară corelarea administrării contrastului cu ora programată a ședinței de hemodializă

Tabel 17 - Pacienți dializați

Nu este necesară o ședință suplimentară de hemodializă pentru eliminarea PCI
Chelați de gadolinium
Se recomandă corelarea administrării contrastului cu ora programată a ședinței de hemodializă
Se recomandă o ședință suplimentară de hemodializă cât mai curând posibil pentru eliminarea contrastului paramagnetic

Tabel 18 - Diabetici în tratament cu metformin

METFORMIN	
Prođuși iodați	
- pacienți în tratament cu metformin fără leziune renală acută și cu RFG _e > 30 mL/min/1,73m ²	Nu necesită intreruperea tratamentului cu metformin și nici determinarea funcției renale după examinare
- pacienți fără RFG _e sau creatininemie recente - leziune renală acută - boală cronică renală severă (cu RFG _e < 30 mL/min/1,73m ²) - administrare intraarterială (cu risc embolic pe arterele renale)	Se oprește administrarea metforminului de la momentul examinării și încă 48 ore după examinare, reluindu-se doar dacă funcția renală nu s-a modificat semnificativ
Chelați de gadolinium	
Nu sunt necesare precauții speciale atunci când unui pacient diabetic în tratament cu metformin i se administrează un produs de contrast pe bază de gadolinium	
! Se recomandă măsurarea funcției renale la diabeticii în tratament cu metformin, insulină sau alte droguri!	

Tabel 19 - Pacienți cu mielom multiplu

MIELOMUL MULTIPLU
Pacienții cu mielom multiplu (sau alte gamapatii monoclonale) nu prezintă un risc mai mare de LRA-PC după administrarea unui PCI atâta vreme cât sunt bine hidratați, funcția lor renală este normală și sunt utilizați PCI hipo sau izoosmolali.
Determinarea proteinuriei Bence-Jones înaintea administrării contrastului iodat nu este necesară

Tabel 20 - Reacții adverse diverse - tumori producătoare de catecolamine

TUMORI PRODUCĂTOARE DE CATECOLAMINE (feocromocitomul și paragangliomul)	
SCGd	PCI
Înainte de administrarea iv a SCGd nu este necesară nici o pregătire specială.	Doar înainte de administrarea intra-arterială a PCI se vor administra oral blocante alfa și beta adrenergice (sub supravegherea medicului curant).

Tabel 21 - Reacții adverse diverse - sarcina și lactația

SARCINA ȘI LACTAȚIA		
	PCI	SCGd

Tabel 21 - Reacții adverse diverse - sarcina și lactația

SARCINA ȘI LACTAȚIA		
Sarcină	<ul style="list-style-type: none"> • Doar in circumstanțe exceptionale, atunci când examinarea imagistică este indispensabilă • Ca urmare a administrării PCI in timpul sarcinii, va trebui monitorizată funcția tiroidiană a nou-născutului in prima săptămână după naștere. 	<ul style="list-style-type: none"> • In cazul existenței indicației speciale pentru RM cu SC, se poate administra cea mai mică doză diagnostică posibilă folosind cel mai stabil SC Gd. • După administrarea SCGd in timpul sarcinii, nu se recomanda monitorizarea nou-nascutului.
Lactație	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentația la sân poate să continue normal după administrare de PCI mamei. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentația la sân poate să continue normal după administrare de chelați macrociclici. • Trebuie intreruptă 24 ore după chelați lineari
Gravidă sau mamă care alăptează cu disfuncție renală	<ul style="list-style-type: none"> • Pentru mamă vezi nefropatia contrast indusă • Nu sunt necesare precauții speciale pentru făt sau nou-născut 	<ul style="list-style-type: none"> • Nu se administrează SCGd

Tabel 22 - Reacții adverse diverse - Fixarea cerebrală a Gd

FIXAREA CEREBRALĂ A GADOLINIUMULUI	
Detecția	- zone de semnal crescut T1 în nucleii bazali
Caracteristici	<ul style="list-style-type: none"> - absența unei simptomatologii clinice manifeste - bariera hemato-encefalică intactă

Tabel 22 - Reacții adverse diverse - Fixarea cerebrală a Gd

FIXAREA CEREBRALĂ A GADOLINIUMULUI	
Chelații de gadolinium	<ul style="list-style-type: none"> - acumulările de Gd sunt constatate la toți agenții de contrast folosiți, mai intinse în cazul chelaților lineari - cu cât dozele cumulate sunt mai mari cu atât depozitele de Gd sunt mai intinse - agenții macrociclici sunt mai stabili și au o disponibilitate mai mică de a elibera ionii de Gd decât agenții liniari; trebuie folosiți în cele mai mici doze posibile. - EMA și ANM interzic utilizarea agenților lineari, cu excepția celor specifici hepato-biliari

Tabel 23 - Reacții adverse diverse - Fixarea Gd în alte organe

DEPOZITELE DE GADOLIUNUM ÎN TEGUMENTE, OASE ȘI FICAT	
Detectia	posibilă doar după biopsie și examen citologic
Caracteristici	<ul style="list-style-type: none"> - apar independent de funcția renală - apar după oricare SCGd dar cantități mai mari sunt semnalate după agenții lineari non-ionici - nu pot fi detectate IRM - cantitățile fixate sunt mici, însă mai mari decât cele cerebrale - acumulările osoase și hepatice sunt complet asimptomatice - acumulările tegumentare pot asocia plăci eritematoase asemănătoare celor din FSN - consecințele acestor acumulări nu au consecințe cunoscute.

Tabel 24 - Reacții adverse diverse - Efectele pulmonare ale PCI

Efectele pulmonare ale substanțelor de contrast iodate	
Efecte adverse pulmonare	<ul style="list-style-type: none"> - bronhospasm - creșterea rezistenței vasculare pulmonare - edem pulmonar
Factori de risc	<ul style="list-style-type: none"> - astm bronhic in antecedente - istoric de hipertensiune pulmonară - insuficiență cardiacă incipientă
Recomandări	<ul style="list-style-type: none"> - utilizați agenți hipo sau izo-osmolari - evitați dozele mari de SCI

Tabel 25 - Reacții adverse diverse - Extravazarea

EXTRAVAZAREA CONTRASTULUI		
Aspect clinic	<ul style="list-style-type: none"> - modificări minore: tumefiere, durere locală, senzația de presiune - modificări severe: ulceratii tegumentare, necroză de țesuturi moi, sindrom de compartiment 	
Factori de risc	legați de tehnică	legați de pacient
	<ul style="list-style-type: none"> - cantitate mare de SC - SC hiperosmolară - vâscozitate mare a SC - vene mici mână/picior 	<ul style="list-style-type: none"> - vene fragile sau deteriorate - insuficiență arterială - drenaj limfatic/venos compromis - obezitate - pacient necomunicant
Reducerea riscului	<ul style="list-style-type: none"> - canulă flexibilă din plastic cu calibrul adecvat cantității și ritmului de injectare - venă periferică de calibrul corespunzător - testarea venei cu soluție salină - verificarea locului de puncție la începerea administrării 	

Tabel 25 - Reacții adverse diverse - Extravazarea

EXTRAVAZAREA CONTRASTULUI	
Conduită	poziție ridicată a membrului afectat comprese reci monitorizare atentă consult chirurgical când este suspectată o leziune severă

Tabel 26 - Reacții adverse diverse - Efectele SC asupra sângelui și endoteliului

Efectele substanțelor de contrast asupra sângelui și endoteliului vascular	
Tromboza	
Generalități	Recomandări
<ul style="list-style-type: none"> - toate SC au proprietăți anticoagulate, în special compușii ionici - SC hiperosmolare ionice pot induce tromboză prin afectare endotelială, în particular în cursurilor procedurilor flebografice - medicația și instrumentarul angiografic dedicat scad riscul complicațiilor tromboembolice secundare procedurilor de radiologie intervențională, astfel încât minimizează importanța acestor efecte adverse ale SC 	<ul style="list-style-type: none"> - tehnica angiografică meticuloasă este principalul element de evitare a unor complicații tromboembolice - utilizați agenți de contrast hipo sau izo-osmolari în toate cazurile
Siclemia	
SCI	SCGd

Tabel 26 - Reacții adverse diverse - Efectele SC asupra sângelui și endoteliului

Efectele substanțelor de contrast asupra sângelui și endoteliului vascular	
<ul style="list-style-type: none"> - la pacienții cu siclemie SCI hiper-osmolare pot determina deformare falciformă a hematiilor, conducând astfel la hemoliză și obstrucția vaselor mici; - SCI hipo sau izo-osmolare nu produc mai multe efecte adverse la pacienții cu siclemie decât la populația normală. - <i>recomandări:</i> <ul style="list-style-type: none"> - utilizați SC hipo sau izo-osmolare; - hidratați pacientul înainte examinării 	<ul style="list-style-type: none"> - dozele mai mici de SCGd comparativ cu SCI reduc încărcătura osmolara, astfel încât osmolaritatea unui agent pe bază de Gd este improbabil a reprezenta o problemă - nu asociază modificări de formă a globulelor roșii. - <i>recomandări:</i> <ul style="list-style-type: none"> - nu sunt restricții în alegerea unui produs pe baza de Gd; - nu este necesară o pregătire specială

Tabel 27 - UTILE- Selecția pacienților

Selecția pacienților anterior administrării substanței de contrast	
Anamneza amanunțită (factori predispozanți pentru dezvoltarea reacțiilor adverse la administrarea contrastului)	Contraindicațiile administrării substanței de contrast

Tabel 27 - UTILE- Selecția pacienților

Selecția pacienților anterior administrării substanței de contrast	
<ul style="list-style-type: none"> • Dacă a prezentat reacții adverse la administrarea substanței de contrast cu ocazia examinărilor anterioare. • Dacă suferă de alergii sau reacții alergice medicamentoase. • Dacă are vârsta mai mare de 60 ani. • Dacă suferă de diabet, afecțiuni renale, feocromocitom. • Dacă a avut un transplant renal sau de altă natură în antecedente. • Dacă este în tratament cu medicamente ce contin metformin. • Dacă, în cazul pacientelor, sunt însărcinate sau alăptează. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacție adversă la administrarea anterioară a contrastului iodat sau paramagnetic – eventual premedicație. • Nivele mari ale ureei și creatininei. • Insuficiență renală. • Diabet zaharat în tratament cu metformin • Feocromocitom.
<p>N.B. Toți pacienții cărora li s-au administrat substanțe cu potențial alergogen trebuie să țină sub observație 30 minute, deoarece 90% din reacții apar în acest interval de timp.</p> <p>Pacienții cu risc crescut vor fi monitorizați pe o perioadă mai lungă de timp.</p>	

Tabel 28 - UTILE - Măsurarea funcției renale (1)

Calculul ratei estimate de filtrare glomerulară		
adulți	$eGFR = 141 \times \min(S_{Cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age}$ <p>x 1.018 [femei] x 1.159 [rasa neagra]</p> <p>(sCr în $\mu\text{mol/l}$, vârsta în ani)</p>	https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
copii	$eGFR (\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 36.5 \times \text{length} / \text{sCr}$ <p>(sCr în $\mu\text{mol/l}$; lungimea/inălțimea în cm)</p>	
<p>Nici creatinina serică nici cea plasmatică nu reprezintă un indicator ideal al funcției renale, astfel încât pot scăpa unele disfuncții renale</p>		

Tabel 29 - UTILE - Interacțiuni medicamentoase

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE	
Recomandări generale	
<ul style="list-style-type: none"> - anamneză amănunțită care să evidențieze medicația pacientului - evidența proprie referitoare la administrarea contrastului (denumirea, ora, doza) - agenții de contrast nu trebuie amestecați în tuburi sau seringi cu alte droguri 	
Metformin	- la diabeticii în tratament cu Metformin și funcție renală alterată (RFG _e <30mL/min/1,73m ²) se oprește administrarea metforminului înainte examinării și se reia după 48 de la examinare numai dacă funcția renală nu s-a modificat semnificativ.
Droguri nefrotoxice:	
<ul style="list-style-type: none"> - ciclosporină - cisplatin - aminoglicozide - antiinflamatorii nesteroidiene 	- oprirea administrării medicației nefrotoxice înainte examinării cu contrast nu este în general recomandată în condițiile unei funcții renale normale
Betablocante	- β-blocantele pot afecta managementul bronhospasmului și răspunsul la adrenalina.
Interleukina-2	- reprezintă un factor de risc pentru apariția reacțiilor adverse întârziate tegumentare după administrarea de PCI.

Tabel 30 - UTILE - Interacțiuni cu analize de laborator și studii izotopice

INTERACȚIUNI CU ANALIZE DE LABORATOR	
Recomandări generale	<ul style="list-style-type: none"> - de preferință, recoltarea de sânge/urină se face înainte de administrarea unei SC. - la pacienții cu funcție renală normală, sângele poate fi colectat la 4 ore după administrarea SC, dacă este necesar - la pacienții cu funcție renală redusă (RFGe <45 ml / min / 1,73 m²), recoltarea sângelui trebuie să fie întârziată cât mai mult posibil după administrarea agentului de contrast. - colectarea de urină nu trebuie efectuată în primele 24 de ore de la administrarea unui agent de contrast. - efectele PC asupra analizelor pot diferi în funcție de metoda analitică utilizată.

Tabel 31 - Măsurarea funcției renale (2)

Indicații sugerate pentru obținerea nivelurilor de creatinină înaintea administrării SC	
SC pe bază de iod	SC pe bază de gadolinium
vârsta > 60 ani	vârsta > 60 ani
afecțiuni renale în antecedente (inclusiv transplant sau tumoră)	afecțiuni renale în antecedente (inclusiv transplant sau tumoră)
afecțiuni renale în familie	rinichi unic sau intervenții chirurgicale în sfera reno-urinară
diabet tratat cu insulină sau alte droguri	diabet tratat cu insulină sau alte droguri
hipertensiune arterială	hipertensiune arterială sub tratament
sindroame sau boli paraproteinemice (mielom multiplu)	
medicație nefrotoxică concomitentă/recentă (chimioterapice, antiinflamatoare nesteroidiene utilizate cronic, etc)	

Tabel 32 - UTILE Spațierea examinărilor cu substanța de contrast administrată intravascular

Recomandări privind administrarea SCI și SCGd in aceeași zi	
<p>- efectuarea in aceeași zi, aceluiași pacient, atât unei examinări CT cât și a unei IRM cu contrast nu este o practică rar întâlnită. Pentru a reduce orice potențial nefrotoxic, se recomandă următoarele:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - la pacienți cu funcție renală normală sau moderat redusă (GFR > 30 ml / min / 1,73 m²): <ul style="list-style-type: none"> - 75% din SCGd și SCI sunt excretate la 4 ore după administrare => ar trebui să existe un interval de 4 ore între injectările de agenți de contrast pe bază de iod și gadolinium. - pacienți cu funcție renală sever redusă (GFR < 30 ml / min / 1,73 m² sau pe dializă): <ul style="list-style-type: none"> - trebuie să existe un interval de 7 zile între injectările de agenți de contrast pe bază de iod și gadolinium.
<p>Notă</p>	<ul style="list-style-type: none"> - agenții de contrast pe bază de gadolinium atenuază bine razele X și pot fi interpretați greșit pe CT atunci când au fost excretați în tractul urinar => pentru examinările abdominale se efectuează mai întâi CT și apoi IRM. - pentru examinările toracice sau cranio-cerebrale nu este importantă ordinea (CT sau IRM).
Recomandări privind spațierea administrărilor de SCI	

Tabel 32 - UTILE Spațierea examinărilor cu substanța de contrast administrată intravascular

Recomandări privind administrarea SCI și SCGd in aceeași zi
<ul style="list-style-type: none"> - la pacienți cu funcție renală normală sau moderat redusă ($GFR > 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$): <ul style="list-style-type: none"> - 75% din SCI este excretată la 4 ore după administrare => ar trebui să existe un interval de 4 ore între două injectări de SCI. - la pacienți cu funcție renală sever redusă ($GFR < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$): <ul style="list-style-type: none"> - 48 ore între două administrări de SCI - la pacienții dializați: <ul style="list-style-type: none"> - dacă există funcție renală reziduală, atunci se respectă un interval de cel puțin 48 ore între examinările cu SCI
Recomandări privind spațierea administrărilor de SCGd
<ul style="list-style-type: none"> - la pacienți cu funcție renală normală sau moderat redusă ($GFR > 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$): <ul style="list-style-type: none"> - 75% din SCGd este excretată la 4 ore după administrare => ar trebui să existe un interval de 4 ore între două injectările de SCGd. - la pacienți cu funcție renală sever redusă ($GFR < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) sau dializați: <ul style="list-style-type: none"> - 7 zile între două administrări de SCGd

Tabel 33 - Utilizarea substanțelor de contrast în pediatrie

Utilizarea SC in pediatrie
principiile de utilizare sigură a substanțelor de contrast la copii sunt similare dar nu identice cu cele de la adulți
dozele de contrast trebuie ajustate conform vârstei și greutateii corporale a pacientului
este obligatorie utilizarea unor valori conforme vârstei pentru constantele biologice (creatinină, etc)
in cazul SCI trebuie folosite produsele non-ionice
in cazul SCGd trebuie evitați agenții cu risc înalt
atenție la prospectul SC pentru că nu toate pot fi utilizate la copii
dacă o SC este contraindicată pentru uzul pediatric, atunci ea nu se administrează chiar dacă părinții își exprimă acordul

Tabel 34 - Tratamentul reacțiilor adverse acute la copii

<p>Urticarie</p>	<p>asigurarea unei linii venoase</p> <p>monitorizarea semnelor vitale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - observare atentă până la remisia completă a simptomatologiei - formele ușoare nu necesită de obicei tratament, remisia fiind de la sine - formele moderate sau severe (progresive): <ul style="list-style-type: none"> - Antihistaminic oral <ul style="list-style-type: none"> - Clorhidrat de difenhidramină (Calmaben) 50mg p.o. - copii peste 12 ani <i>sau</i> - Difenhidramina (Benadryl)* 1mg/kg (maxim 50 mg) p.o., i.m. sau i.v. lent
<p>Eritem difuz</p>		

Tabel 34 - Tratamentul reacțiilor adverse acute la copii

	<p>asigurarea unei linii venoase</p> <p>monitorizarea semnelor vitale</p> <p>apelarea eventual a echipajului de urgență</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Oxigen pe mască 6-10 l/min în toate formele de eritem difuz - normotensiv -> nu necesită alt tratament de obicei - hipotensiv: <ul style="list-style-type: none"> - expansiune volemică cu soluție salină 0,9% sau soluție Ringer maxim 500-1000 ml - dacă este refractar => Adrenalină** <ul style="list-style-type: none"> - Adrenalină i.v. 0,1 ml/kg în diluție de 1:10.000 (0,01 mg/kg) administrat lent într-o perfuzie cu ser sau Ringer; doza unică maximă de 1 ml (0,1 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg. <li style="text-align: center;"><i>sau, în lipsa accesului venos</i> - Adrenalină i.m. 0,01 ml/kg în diluție de 1:1.000 (0,01mg/kg); doza unică maximă de 0,3 ml (0,3 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg, <i>sau</i> - Adrenalină i.m. în seringi preumplute (pentru autoinjectare) - EpiPen 300 copii peste 30kg sau EpiPen 150 copii 15-30 kg.

Tabel 34 - Tratamentul reacțiilor adverse acute la copii

<p>Bronhospasm (tuse, dispnee, sibilante)</p>	<p>asigurarea unei linii venoase</p> <p>monitorizarea semnelor vitale</p> <p>apelarea eventual a echipajului de urgență</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Oxigen pe mască 6-10 l/min - Inhalant beta agonist (Ventolin) - 1-2 pufuri (100mcg/puf) repetate de până la 3 ori - Dacă este refractar sau în formele severe=> Adrenalină <ul style="list-style-type: none"> - Adrenalină i.m. - seringi preumplute <ul style="list-style-type: none"> - EpiPen 300 (0,3mg adrenalină) - copii > 30 kg - EpiPen 150 (0,15mg adrenalină) - copii 15-30 kg <li style="text-align: center;"><i>sau</i> - Adrenalină i.m. 0,01 ml/kg în diluție de 1:1.000 (0,01mg/kg); doza unică maximă de 0,3 ml (0,3 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg <li style="text-align: center;"><i>sau</i> în formele severe - Adrenalină i.v. 0,1 ml/kg in diluție de 1:10.000 (0,01 mg/kg) administrat lent într-o perfuzie cu ser sau Ringer; doza unică maximă de 1 ml (0,1 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg.
<p>Edem laringian</p>	<p>asigurarea unei linii venoase</p> <p>monitorizarea semnelor vitale</p> <p>apelarea echipajului de urgență</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Oxigen pe mască 6-10 l/min - Adrenalină i.v. -> 0,1-0,3 mg (1-3 ml in diluție 1:10.000) administrată lent într-o perfuzia cu fluide; doza se poate repeta la 1-2' până la 1 mg (10 ml) sau - Adrenalină i.m. -> 0,01 ml/kg în diluție de 1:1.000 (0,01mg/kg); doza unică maximă de 0,3 ml (0,3 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg sau - Adrenalină i.m. în seringi preumplute: -> EpiPen 300 (copii peste 30 kg) sau EpiPen 150 (copii 15-30 kg)

Tabel 34 - Tratamentul reacțiilor adverse acute la copii

<p>Hipotensiune arterială cu tahicardie - reacție anafilactoidă</p>	<p>asigurarea unei linii venoase monitorizarea semnelor vitale apelarea echipajului de urgență</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Oxigen pe mască 6-10 l/min - Ridicarea membrelor inferioare la 60° - Expansiune volemică cu soluție salină 0,9% sau Ringer: 10-20 ml/kg maxim 500-1000 ml - Adrenalină i.v. -> 0,1 ml/kg în diluție de 1:10.000 (0,01 mg/kg); administrată lent în perfuzia cu fluide; doza unică maximă admisă 1 ml (0,1 mg); doza se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la o doză totală de 1 mg (10 ml), sau - Adrenalină i.m. -> 0,01 ml/kg în diluție de 1:1.000 (0,01mg/kg); doza unică maximă de 0,3 ml (0,3 mg); se poate repeta la fiecare 5-15 minute până la doza maximă de 1 mg sau - Adrenalină i.m. în seringi preumplute: -> Epipen 300 (copii peste 30 kg) sau Epipen 150 (copii 15-30 kg)
<p>Hipotensiune arterială cu bradicardie - reacție vaso-vagală</p>	<p>asigurarea unei linii venoase monitorizarea semnelor vitale apelarea echipajului de urgență</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Oxigen pe mască 6-10 l/min - Ridicarea membrelor inferioare la 60° - Expansiune volemică cu soluție salină 0,9% sau Ringer: 10-20 ml/kg maxim 500-1000 ml - Refratar => Atropină 0,2 ml/kgc de soluție 0,1 mg/ml (0,02 mg/kgc) administrată în perfuzia cu fluide; doza unică minimă: 0,1 mg; doza unică maximă: 0,6 - 1,0 mg; doza totală maximă: 1 mg pentru sugari și copiii mici, 2 mg pentru adolescenți
<p>Edem pulmonar</p>	<p>asigurarea unei linii venoase monitorizarea semnelor vitale apelarea echipajului de urgență</p>	<ul style="list-style-type: none"> - poziție semișezândă - O₂ pe mască - 6-10 L/min - Furosemid 0,5 - 1,0 mg/kgc i.v. lent în cca 2 ; doza maximă = 40 mg

Tabel 34 - Tratamentul reacțiilor adverse acute la copii

Convulsii	asigurarea unei linii venoase monitorizarea semnelor vitale	<ul style="list-style-type: none"> - poziționare în decubit lateral pentru evitarea aspirației - aspirarea căilor aeriene dacă este cazul - O₂ pe mască - 6-10 L/min - apelarea echipei de urgență dacă nu se remite
Hipoglicemie	asigurarea unei linii venoase monitorizarea semnelor vitale	<ul style="list-style-type: none"> - O₂ pe mască - 6-10 L/min - dacă poate înghiți => 2 pachetele de zahăr sau 15g de tabletă de glucoză sau 1/2 cană de suc de fructe - dacă nu poate înghiți și accesul venos este posibil => 2 ml/kgc soluție dextroză 25% administrată în cca 2 min - dacă nu poate înghiți și accesul venos este imposibil => glucagon 0,5 mg i.m. la copii cu greutatea < 20 kg, sau 1,0 mg i.m. la cei cu greutate > 20 kg.
Pacient nerespansiv, fără puls	securizarea căilor aeriene asigurarea unei linii venoase monitorizarea semnelor vitale	<ul style="list-style-type: none"> - demararea manevrelor de resuscitare - defibrilarea - se aplică cât mai precoce - droguri - Adrenalină 0,1 ml/kgc în diluție 1:10.000 (0,01 mg/kgc); administrată rapid în perfuzie cu fluide care merge sau direct pe venă urmată de un flash salin; administrarea se poate repeta până la o doză maximă de 10 ml (1 mg)

* Indisponibil momentan pe piața românească

**La pacienții hipotensivi, calea preferată de administrare a epinefrinei este cea i.v., deoarece extremitățile nu pot fi perfuzate suficient pentru a permite o absorbție adecvată în cazul administrării i.m.. În ceea ce privește utilizarea i.m. a adrenalinei din seringile preumplute nu sunt oferite recomandări de dozare pentru copii <15 kg.

*** Valorile minime normale ale tensiunii arteriale dar și valorile minimă și maximă ale pulsului variază la copii pe grupe de vârstă.

În general dozarea exactă a medicației la nou-născuți și sugari poate fi dificilă. Poate fi util ca un tabel cu dozele pediatrice raportate la greutatea corporală, să fie afișat în camera unde se face injectarea. Tot aici trebuie să existe și echipamentul de resuscitare pediatrică de urgență (inclusiv măști de oxigen de diferite mărimi).

Tabel 35 - Dotarea centrelor de radiologie-imagistică medicală

Dotarea necesară obligatorie a centrelor de imagistică CT / IRM			
Barem medicamentos		Logistică	
<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalina 1mg/1 ml (1:1000, 1 ml pentru injectarea s.c./i.m) • EpiPen 150 și 300 • Lidocaina (Xilina) 10 mg/ml • Atropina 1 mg/ml • Dopamina 5 mg/ml • Aspirina 325 mg • Corticoizi (Hemisuccinat de hidrocortizon 100 mg/2ml, Solumedrol 500 mg/7,8 ml) • Antihistaminice (Claritine 10mg, Aerius 2,5 mg, Tavegyl 1mg, Calmaben 50 mg, Zyrtec 10 mg, Allegra 120 mg) • Nitroglicerina 0,5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiemetice (Osetron 4mg/2ml, Metoclopramid 5mg/ml) • Bronhodilatator (Miofilin 24 mg/ml) • Bronholitic in aerosoli (Ventolin 100) • Beta 2-mimetic in aerosoli (Berotec 10 ml) • Betablocant (cu efect și pe receptorii alfa 1 - Labetalol) • Diuretic (Furosemid 20 mg/2 ml solutie injectabilă) • Anticonvulsivant (diazepam 5mg/ml) • Solutie Ringer (SR) • Ser fiziologic (SF) 500 ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Batista, • Pipa Guedel Copa, • Masca, • Sonde IOT, • Masca laringiana • Seringi, ace • Leucoplast • Balon, burduf cu valva unidirectionala • Stetoscop • Perfuzii (truse, branule, catetere, garou, tampon, alcool) 	<ul style="list-style-type: none"> • Laringoscop • Defibrilator • Oxigenator • Puls oximetru • Tensiometru • Stetoscop • Monitor de functii vitale • Aspirator

Tabel 35 - Dotarea centrelor de radiologie-imagistică medicală

<p>Atenție !</p> <p>Fiecare membru al personalului medical este obligat să cunoască:</p> <ul style="list-style-type: none"> - criteriile de screening pentru identificarea pacienților cu risc și aplicarea măsurilor preventive, - elementele de diagnostic al reacțiilor adverse anafilactoide, astfel încât tratamentul să poată fi instituit cât mai timpuriu, - modalitățile de administrare a adrenalinei, - localizare și modul de utilizare a aparaturii de resuscitare.

Tabel 36. Formular propus de consimțământ informat pentru efectuarea unei investigații imagistice cu/fără substanță de contrast

Date referitoare la investigația ce urmează a fi efectuată: Rx/CT/IRM														
Ce reprezintă substanța de contrast și de ce este necesară? (Se explică importanța utilizării agentului de contrast în obținerea informațiilor diagnostice și stabilirea protocolului terapeutic)														
<p>Care sunt riscurile aferente examinării?</p> <p>Explicarea riscurilor foarte mici ale investigației în sine și ale celor legate de injectarea SC , precum și a faptului că personalul medical este pregătit să intervină prompt în cazul apariției acestora.</p> <p>Enumerați principalele riscuri: reacții alergice (<1% incidență), extravazare (<1% incidență), afectare renală la pacienții cu afecțiuni renale preexistente (screening pentru creatininemie și calculul RFG), prezența elementelor metalice (pentru IRM), expunerea la radiații în cazul sarcinii (pentru CT).</p>														
<p>Întrebări pentru aprecierea riscurilor de apariție a complicațiilor:</p> <table border="0"> <tr> <td>Sunteți însărcinată sau există șanse să fiți?</td> <td>Da</td> <td>Nu</td> </tr> <tr> <td>Ați avut reacții alergice în antecedente?</td> <td>Da</td> <td>Nu</td> </tr> <tr> <td>Aveți/Ați avut afecțiuni renale?</td> <td>Da</td> <td>Nu</td> </tr> <tr> <td>Luăți tratament cu antidiabetice orale? (identificați medicația pe bază de metformin)</td> <td>Da</td> <td>Nu</td> </tr> </table>			Sunteți însărcinată sau există șanse să fiți?	Da	Nu	Ați avut reacții alergice în antecedente?	Da	Nu	Aveți/Ați avut afecțiuni renale?	Da	Nu	Luăți tratament cu antidiabetice orale? (identificați medicația pe bază de metformin)	Da	Nu
Sunteți însărcinată sau există șanse să fiți?	Da	Nu												
Ați avut reacții alergice în antecedente?	Da	Nu												
Aveți/Ați avut afecțiuni renale?	Da	Nu												
Luăți tratament cu antidiabetice orale? (identificați medicația pe bază de metformin)	Da	Nu												
Date anamnestice și documentate legate de afecțiunea pentru care este efectuată investigația.														
Clarificați orice alte aspecte legate de investigație la cererea pacientului.														
<p>Nume prenume pacient/apartinător legal</p> <p>Semnătura</p> <p>Numele și semnătura operatorului/medicului radiolog ce verifică formularul</p> <p>Data și ora</p>														

BIBLIOGRAFIE

1. Abe S, Fukuda H, Tobe K, Ibukuro K. *Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: Premedication vs. changing the contrast medium.* Eur Radiol 2016; 26 (7):2148-54
2. Abraham JL, Thakral C, Skov L, Rossen K, Marckmann P. *Dermal inorganic gadolinium concentrations: evidence for in vivo transmetallation and long-term persistence in nephrogenic systemic fibrosis.* Br J Dermatol. 2008;158(2):273-280.
3. Abu-Alfa AK. *Nephrogenic systemic fi and gadolinium-based contrast agents.* Adv Chronic Kidney Dis 2011;18(3):188-198.
4. Abujudeh HH, Gee MS, Kaewlai R. *In emergency situations, should serum creatinine be checked in all patients before performing second contrast CT examinations within 24 hours?* J Am Coll Radiol. 2009;6(4):268-273.
5. *ACR Manual on Contrast Media* (version 10.3), revised January 2020. ACR Committee on Drugs and Contrast Media
6. ACT Investigators. *Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT).* Circulation. 2011;124(11):1250-1259.
7. Ahlawat SK, Sachdev A. *Hypokalaemic paralysis.* Postgrad Med J 1999; 75:193-197.
8. Ajami G, Derakhshan A, Amoozgar H, et al. *Risk of nephropathy after consumption of nonionic contrast media by children undergoing cardiac angiography: a prospective study.* Pediatr Cardiol. 2010;31(5):668-673.
9. Almen T. *The etiology of contrast medium reactions.* Invest Radiol 1994; 29 Suppl 1: S37-45.
10. Amaral JG, Traubici J, BenDavid G, Reintamm G, Daneman A. *Safety of power injector use in children as measured by incidence of extravasation.* AJR Am J Roentgenol. 2006;187:580-583.
11. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. *Global iodine status in 2011 and trends over the past decade.* J Nutr 2012;142:744–750
12. Aspelin P, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK, van der Molen AJ; Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Effects of iodinated contrast media on blood and endothelium.* Eur Radiol. 2006 May;16(5):1041-9.
13. Aurelio A, Durante A. *Contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary interventions: pathogenesis, risk factors, outcome, prevention and treatment.* Cardiology. 2014;128(1):62-72.
14. Bae T., Kyongtae T. *Intravenous Contrast Medium Administration and Scan Timing at CT: Considerations and Approaches* Radiology. 2010;256 (1): 32–61.
15. Barrett BJ, Carlisle EJ. *Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media.* Radiology. 1993;188(1):171-178.
16. Baumgarten DA, Ellis JH. *Contrast-induced nephropathy: contrast material not required?* AJR Am J Roentgenol. 2008;191(2):383- 386.
17. Bailey CJ, Turner RC. *Metformin.* The New England journal of medicine. 1996;334(9):574-579.
18. Barnett SB, Ter haar GR, Ziskin MC, Rott HD, Duck FA, Maeda K *International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine.* Ultrasound Med Biol 2000; 26(3):355-66.
19. Beckett K.R., Moriarity A.K., Langer J. M. *Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know* RadioGraphics 2015 35:6, 1738-1750
20. Behzadi A. H., Farooq Z., Zhao Y., Shih G., Prince M. R. *Dentate nucleus signal intensity decrease on T1-weighted MR images after switching from gadopentetate dimeglumine to gadobutrol.* Radiology 2018;287:816–823.
21. Bellin M.F., Van der Moellen A.J. *Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview.* Eur J Radiol. 2008 May;66(2):160-7.
22. Bellin MF, Jakobsen JA, Tomassin I, et al. *Contrast medium extravasation injury: guidelines for prevention and management.* Eur Radiol. 2002;12(11):2807-2812.

23. Berlin L. *Informed consent for contrast media and gadolinium injections*. AJR Am J Roentgenol. 2011;197:W359.
24. Bettman MA. *Frequently asked questions: Iodinated contrast agents*. Radiographics 2004; 24: S3-S10.
25. Bircher AJ, Izakovic J. *Oral tolerance of carboxymethylcellulose in patients with anaphylaxis to parenteral carboxymethylcellulose*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92:580-581.
26. Bokor D, Chambers JB, Rees PJ, Mant TKG, Luzzani F, Spinazzi A. *Clinical safety of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging, in healthy volunteers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Invest Radiol 2001; 36:104–109
27. Borden, M. A., Kruse, D. E., Caskey, C. F., Zhao, S., Dayton, P. A., and Ferrara, K. W. *Influence of lipid shell physicochemical properties on ultrasound-induced microbubble destruction*. IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control 2005; 52, 1992–2002.
28. Borges AC, Walde T, Reibis RK et al *Does contrast echo- cardiography with Optison induce myocardial necrosis in humans?* J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:1080–1086
29. Bottinor W, Polkampally P, Jovin I. *Adverse reactions to iodinated contrast media*. Int J Angiol. 2013;22(3):149–154.
30. Bouachour G, Varache N, Szapiro N, L'Hoste P, Harry P, Alquier P. *Noncardiogenic pulmonary edema resulting from intravascular administration of contrast material*. AJR 1991; 157:255-256.
31. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. *Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial*. Lancet. 2014;383(9931):1814-1823.
32. Briguori C, Colombo A, Airoidi F, et al. *Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures*. Catheter Cardiovasc Interv. 2006;67(2):175-180.
33. Brismar, T. B., Grishenkov, D., Gustafsson, B., Härmärk, J., Barrefelt, Å., Kothapalli, S. V. V. N., et al. *Magnetite nanoparticles can be coupled to microbubbles to support multimodal imaging*. Biomacromolecules 2012; 13, 1390–1399.
34. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. *Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media*. Allergy 2005; 60:150-158.
35. Bush WH, Swanson DP. *Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment*. AJR 1991; 157:1153-1161.
36. Calcagno C, Ramachandran S, Millon A, Robson PM, Mani V, Fayad Z. *Gadolinium-Based Contrast Agents for Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging (MRI) of Atherosclerosis*. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2012;6(1):11–24.
37. Callahan MJ PL, Zurakowski D, Taylor GA. *Nonionic iodinated intravenous contrast material-related reactions: incidence in large urban children's hospital--retrospective analysis of data in 12,494 patients*. Radiology. 2009; 250:674-681.
38. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. *A basic science view of acute kidney injury biomarkers*. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(7):1301-1311.
39. Choyke PL, Miller DL, Lotze MT, Whiteis JM, Ebbitt B, Rosenberg SA. *Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy*. Radiology 1992; 183:111-114
40. Choyke PL, Cady J, DePollar SL, Austin H. *Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients?* Tech Urol. 1998;4(2):65-69.
41. Christensen KN, Lee CU, Hanley MM, Leung N, Moyer TP, Pittelkow MR. *Quantification of gadolinium in fresh skin and serum samples from patients with nephrogenic systemic fibrosis*. J Am Acad Dermatol. 2011;64(1):91-96.
42. Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. *Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations*. Eur Radiol 2000; 10:1965-1975.
43. Claudon, M., Dietrich, C. F., Choi, B. I., Cosgrove, D. O., Kudo, M., Nolsøe, C. P., et al. *Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the Liver - Update 2012*. A WFUMB-EFSUMB Initiative in Cooperation with

- Representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. Ultrasound Med. Biol.* 2013; 39, 187–210.
44. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. *Trends in adverse events after IV administration of contrast media.* *AJR* 2001; 176:1385-1388.
 45. Cohan RH, Dunnick NR. *Intravascular contrast media: adverse reactions.* *AJR* 1987; 149:665-670.
 46. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, et al. *Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort.* *Radiology* 2007;245(1):168-175.
 47. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. *Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000.* *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):180-188.
 48. Correas J-M, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Hélénon O *Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts.* *Eur Radiol* 2001; 11:1316–1328
 49. Cosgrove DO, Eckersley R. *Contrast-enhanced ultrasound: basic physics and technology overview.* In: *Lencioni R, editor. Enhancing the role of ultrasound with ultrasound contrast agents.* Pisa: Springer; 2006. p. 3e14.
 50. Cowan EA, Calderon Y, Gennis P, Macklin R, Ortiz C, Wall SP. *Spanish and English video-assisted informed consent for intravenous contrast administration in the emergency department: a randomized controlled trial.* *Ann Emerg Med.* 2007;49:221–230, 230.e1-230.e3.
 51. Dani KA, Muir KW. *Do iodinated contrast agents impair fibrinolysis in acute stroke? A systematic review.* *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Jan;31(1):170-4.
 52. Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. *Hyperglycemic consequences of corticosteroid premedication in an outpatient population.* *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194 (6): W483-8
 53. Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. *Repeat contrast medium reactions in premedicated patients: frequency and severity.* *Radiology* 2009; 253 (2):372-9
 54. Davenport MS, Cohan RH, Khalatbari S, Ellis JH. *The challenges in assessing contrast-induced nephropathy: where are we now?* *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(4):784-789.
 55. De Groot MC, van Zwieten-Boot BJ, van Grootheest AC *Severe adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) as an ultrasonographic contrast agent.* *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 48:1887–1888
 56. Dewitte, H., Van Lint, S., Heirman, C., Thielemans, K., De Smedt, S. C., Breckpot, K., et al. *The potential of antigen and TriMix sonoporation using mRNA-loaded microbubbles for ultrasound-triggered cancer immunotherapy.* *J. Control. Release* Submitted 2914;194, 28–36.
 57. Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. *Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children.* *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(17515388):1643-1647.
 58. 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.* *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(18029897):1533-1538.
 59. Dunn CJ, Peters DH. *Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus.* *Drugs.* 1995;49(5):721-749.
 60. Dunnick NR, Cohan RH. *Cost, corticosteroids, and contrast media.* *AJR* 1994; 162:527-529.
 61. *EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans* EMA/457616/2017
 62. Emery CJ, Fang L, Laude EA, Morcos SK. *Effects of radiographic contrast media on pulmonary vascular resistance of normoxic and chronically hypoxic pulmonary hypertensive rats.* *Br J Radiol* 2001;74:1109–17.
 63. Erley CM, Bader BD, Berger ED, et al. *Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients.* *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(10):2526-2531.
 64. Errante Y., Cirimele V., Mallio C. A., Di L. V., Zobel B. B., Quattrocchi C. C. *Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images*

- is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting chelation.* Invest. Radiol. 2014;49: 685–690.
65. ESUR Guidelines of Contrast Agents, European Society of Urogenital Radiology, Version 10.0, Martie 2018.
 66. Everbach EC, Makin IRS, Francis CW, Meltzer RS. *Effect of acoustic Cavitation on platelets in the presence of an echo-contrast agent.* Ultrasound in Medicine and Biology 1998; 24(1):129-36.
 67. Feczko PJ. *Increased frequency of reactions to contrast materials during gastrointestinal studies.* Radiology 1990; 174:367-368.
 68. Feinstein, S. B., Cheirif, J., Ten Cate, F. J., Silverman, P. R., Heidenreich, P. A., Dick, C., et al. *Safety and efficacy of a new transpulmonary ultrasound contrast agent: initial multicenter clinical results.* J. Am. Coll. Cardiol. 1990;16, 316–324.
 69. Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, et al. *Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients.* Clin Nephrol. 2006;66(5):322-330.
 70. Flood T. F., Stence N. V., Maloney J. A., Mirsky D. M. *Pediatric brain: repeated exposure to linear gadolinium-based contrast material is associated with increased signal intensity at unenhanced T1-weighted MR imaging.* Radiology 2016;282:222–228.
 71. Florkowski CM, Chew-Harris JS. *Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI.* Clin Biochem Rev. 2011;32(2):75–79.
 72. Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliwer MA. *Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication.* AJR Am J Roentgenol 2001; 176 (6):1389-92.
 73. Garcia-Ortega P, Corominas M, Badia M. *Carboxymethylcellulose allergy as a cause of suspected corticosteroid anaphylaxis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91:421.
 74. Gelfand DW, Ott DJ. *Barium sulfate suspensions: an evaluation of available products.* AJR 1982; 138:935-941.
 75. Gelfand DW, Sowers JC, DePonte KA, Sumner TE, Ott DJ. *Anaphylactic and allergic reactions during double-contrast studies: is glucagon or barium suspension the allergen?* AJR 1985; 144:405-406.
 76. Gelfand DW. *Barium enemas, latex balloons, and anaphylactic reactions.* AJR 1991; 156:1-2.
 77. de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. *Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges.* Clin Kidney J. 2012;5(2):102-108.
 78. Ghose A, Sayeed AA, Hossain A, Rahman R, Faiz A, Haque G. *Mass barium carbonate poisoning with fatal outcome, lessons learned: a case series.* Cases J 2009; 2:9327.
 79. Golding LP, Provenzale JM. *Nephrogenic systemic fibrosis: possible association with a predisposing infection.* AJR Am J Roentgenol 2008; 190:1069-1075.
 80. Gong, Z., Ran, H., Wu, S., Zhu, J., and Zheng, J. *Ultrasound-microbubble transplantation of bone marrow stromal cells improves neurological function after forebrain ischemia in adult mice.* Cell Biochem. Biophys. 2014; 70, 499–504.
 81. Gramiak, R., and Shah, P. M. *Echocardiography of the Aortic Root.* Invest. Radiol. 1968 3, 301–388.
 82. Greenberger PA, Patterson R, Tapio CM. *Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. Adverse experience with cimetidine and safety of beta-adrenergic antagonists.* Arch Intern Med 1985; 145 (12):2197-200
 83. Grobner T. *Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?* Nephrol Dial Transplant. 2006;21(4):1104-1108.
 84. Gulani V., Calamante F., Shellock F. G., Kanal E., Reeder S. B. *Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations.* Lancet Neurol. 2017;16:564–570.
 85. Haight AE, Kaste SC, Goloubeva OG, Xiong XP, Bowman LC. *Nephrotoxicity of iopamidol in pediatric, adolescent, and young adult patients who have undergone allogeneic bone marrow transplantation.* Radiology. 2003;226(2):399-404.

86. Hao D., Ai T., Goerner F., Hu X., Runge V. M. and Tweedle M. *MRI contrast agents: Basic chemistry and safety*. J. Magn. Reson. Imaging 2012;36: 1060-1071.
87. Hastings-Tolsma MT, Yucha CB, Tompkins J, Robson L, Szeverenyi N. *Effect of warm and cold applications on the resolution of i.v. infiltrations*. Res Nurs Health. 1993;16(3):171-178.
88. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M. *Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro*. Radiology. 2005;235(3):843-849.
89. Hernanz-Schulman M, Vanholder R, Waterloos MA, Hakim R, Schulman G. *Effect of radiographic contrast agents on leukocyte metabolic response*. Pediatr Radiol. 2000 Jun;30(6):361-8.
90. Hernot, S., & Klibanov, A. L. *Microbubbles in ultrasound-triggered drug and gene delivery*. Advanced Drug Delivery Reviews 2008, 60(10), 1153–1166.
91. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. *Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis*. J Am Acad Dermatol 2007;56(1):21-26.
92. Hoff, L., Sontum, P. C., and Hoff, B. *Acoustic properties of shell-encapsulated, gas-filled ultrasound contrast agents*. Proc. IEEE Ultrason. Symp. 1996; 2, 1441–1444.
93. Hopper KD, Zajdel M, Hulse SF, Yoanidis NR, TenHave TR, Labuski MR, Houts PS, Brensinger CM, Hartman DS. *Interactive method of informing patients of the risks of intravenous contrast media*. Radiology. 1994;192:67–71.
94. Hutter, J. C., Luu, H. M., Mehlhaff, P. M., Killam, A. L., and Dittrich, H. C. *Physiologically based pharmacokinetic model for fluorocarbon elimination after the administration of an octafluoropropane-albumin microsphere sonographic contrast agent*. J. Ultrasound Med. 1999; 18, 1–11.
95. Iyama Y, Nakaura T, Kidoh M, et al. *Relationships between patient characteristics and contrast agent dose for successful computed tomography venography with a body-weight-tailored contrast protocol*. Medicine (Baltimore). 2018;97(14):e0231.
96. Jones SA. *Anaphylaxis from rectal lubricant jelly*. Am J Med 1988; 85:890.
97. Jordan RM, Mintz RD. *Fatal reaction to gadopentetate dimeglumine*. AJR Am J Roentgenol. 1995;164(3):743-744.
98. Jost G., Lenhard D. C., Sieber M. A., Lohrke J., Frenzel T., Pietsch H. *Signal increase on unenhanced T1-weighted images in the rat brain after repeated, extended doses of gadolinium-based contrast agents: comparison of linear and macrocyclic agents*. Invest. Radiol. 2015;51:83–89.
99. Jung JW, Kang HR, Kim MH, Lee W, Min KU, Han MH, Cho SH. *Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media*. Radiology 2012; 264 (2):414-22
100. Kallen AJ, Jhung MA, Cheng S, et al. *Gadolinium-containing magnetic resonance imaging contrast and nephrogenic systemic fibrosis: a case-control study*. Am J Kidney Dis 2008; 51:966-975.
101. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. *ACR guidance document for safe MR practices: 2007*. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(6):1447-1474.
102. Kanda T., Ishii K., Kawaguchi H., Kitajima K., Takenaka D. *High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material*. Radiology 2014;270:834–841.
103. Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T. et al. *Adverse Reactions to Ionic and Nonionic Contrast Media. A Report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media*. Radiology. 1990;175 (3): 621–28.
104. Katsanos K, Moutzouri A, Karnabatidis D, Siablis D, Athanassiou G. *Influence of contrast media on red blood cell deformability*. Clin Hemorheol Microcirc. 2008;39(1-4):87-91.
105. Katzberg RW, Newhouse JH. *Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe?* Radiology. 2010;256(1):21-28.

106. Kiessling, F., Mertens, M. E., Grimm, J., and Lammers, T. *Nanoparticles for imaging: top or flop?* Radiology 2014; 273, 10–28.
107. Kitzman DW, Goldman ME, Gillam LD, Cohen JL, Aurigemma GP, Gottdiener JS. *Efficacy and safety of the novel ultrasound contrast agent perflutren (definity) in patients with suboptimal baseline left ventricular ecocardiographic images.* Am. J. Cardiol 2000; 86(6):669-74
108. Kooiman J, Seth M, Share D, Dixon S, Gurm HS. *The association between contrast dose and renal complications post PCI across the continuum of procedural estimated risk.* PLoS One. 2014;9(3): e90233.
109. Kopp AF, Mortelet KJ, Cho YD, Palkowitsch P, Bettmann MA, Claussen CD. *Prevalence of acute reactions to iopromide: postmarketing surveillance study of 74,717 patients.* Acta Radiol 2008; 49:902-911.
110. Kremkau, F. W., Gramiak, R., Carstensen, E. L., Shah, P. M., and Kramer, D. H. *Ultrasonic detection of cavitation at catheter tips.* Am. J. Roentgenol. 1970;110, 177–183
111. Kubik-Huch RA, Gottstein Alame NM, Frenzel T et al. *Gadopentetate diglumine excretion into human breast milk during lactation.* Radiology 2000; 216:555-558.7.
112. Kuno H., Jara H., Buch K., Qureshi M. M., Chapman M. N., Sakai O. *Global and regional brain assessment with quantitative MR imaging in patients with prior exposure to linear gadolinium-based contrast agents.* Radiology 2017;283:195–204.
113. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gerard P, Vergnaud MC, Mouton-Faivre C, Gueant JL, Laxenaire MC, Bricard H. *Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material.* Radiology 1998; 209 (1):183-90.
114. Lasser EC. *A coherent biochemical basis for increased reactivity to contrast material in allergic patients: a novel concept.* AJR 1987; 149:1281-1285.
115. Lasser EC. *Pretreatment with corticosteroids to prevent reactions to i.v. contrast material: overview and implications.* AJR Am J Roentgenol 1988; 150 (2):257-9.
116. Laude EA, Emery CJ, Suvarna SK, Morcos SK. *The effect of antihistamine, endothelin antagonist and corticosteroid prophylaxis on contrast media induced bronchospasm.* Br J Radiol 1999;72:1058–63.
117. Leong-Poi, H. *Noninvasive assessment of angiogenesis by ultrasound and microbubbles targeted to alphav-integrins.* Circulation 2002; 107, 455–460.
118. Lieberman PL, Seigle RL. *Reactions to radiocontrast material. Anaphylactoid events in radiology.* Clin Rev Allergy Immunol 1999; 17:469-496.
119. Lin, P.-L., Eckersley, R. J., and Hall, E. A. H. *Ultrabubble: a laminated ultrasound contrast agent with narrow size range.* Adv. Mater. 2009; 21, 3949–3952.
120. Lin SP, Brown JJ. *MR contrast agents: physical and pharmacologic basics.* JMRI 2007; 25:884-899
121. Liu ZZ, Viegas VU, Perlewitz A, et al. *Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: a possible explanation for reduced glomerular filtration rate.* Radiology. 2012;265(3):762-771.
122. Loh S, Bagheri S, Katzberg RW, Fung MA, Li CS. *Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: a prospective single-center study comparison to control group without enhancement.* Radiology 2010; 255:764-771.
123. Longstaff AJ, Henson JHL. *Bronchospasm following intra-venous injection of ionic and non ionic low osmolality contrast media.* Clin Radiol 1985;36:651–3.
124. Madsen H. *Ultrasound contrast: the most important innovation in ultrasound in recent decades.* Acta Radiologica 2008;49:247e8.
125. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. *Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging.* J Am Soc Nephrol. 2006;17(9):2359-2362.
126. Mauras Y, Allain P, Roques MA, Caron C. *[Digestive absorption of barium after oral administration of barium sulfate for a radiologic study].* Therapie 1983; 38:109-111.

127. McDonald JS, Leake CB, et al *Acute Kidney Injury After Intravenous Versus Intra-Arterial Contrast Material Administration in a Paired Cohort* Invest Rad 2016;51(12):804-809.
128. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. *Risk of intravenous contrast material- mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate.* Radiology. 2014;271(1):65-73.
129. McDonald R. J., McDonald J. S., Kallmes D. F., Jentoft M. E., Murray D. L., Thielen K. R., et al. *Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging.* Radiology 2015;275:772–782.
130. Medalion, Benjamin et al. *The effect of cardiac angiography timing, contrast media dose, and preoperative renal function on acute renal failure after coronary artery bypass grafting* The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2010, Volume 139 , Issue 6 , 1539 - 1544
131. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.* Crit Care. 2007;11(2): R31.
132. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. *Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial.* JAMA. 2004;291(19):2328-2334.
133. Mervak BM, Davenport MS, Ellis JH, Cohan RH. *Rates of Breakthrough Reactions in Inpatients at High Risk Receiving Premedication Before Contrast-Enhanced CT.* AJR Am J Roentgenol 2015; 205 (1):77-84
134. Meth MJ, Maibach HI. *Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management.* Drug Saf 2006; 29:133-141.
135. Michaely HJ, Aschauer M, Deutschmann H, et al. *Gadobutrol in Renally Impaired Patients: Results of the GRIP Study.* Invest Radiol. 2017;52(1):55-60.
136. Miller J. H., Hu H. H., Pokorney A., Cornejo P., Towbin R. *MRI brain signal intensity changes of a child during the course of 35 gadolinium contrast examinations.* Pediatrics 2015;136 e1637–e1640.
137. Miller RE, Skucas J. *Radiographic Contrast Agents.* Baltimore, MD: University Park Press; 1977.
138. Mohamed R.N, Mohamed A.E-S. *Radiographic and magnetic resonances contrast agents: Essentials and tips for safe practices.* World J Radiol. 2017 Sep; 9(9):339-349.
139. Morcos S.K. *Extracellular gadolinium contrast agents: differences in stability.* Eur J Radiol. 2008 May; 66(2): 175–179.
140. Morcos SK. Review article: *Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding.* Br J Radiol 2005; 78 (932):686-93
141. Morris TW HP, Reece K, Katzberg RW. *Tissue fluid shifts during renal arteriography with conventional and low osmolality agents.* Invest Radiol. 1983; 18:335-340.
142. Morteale KJ, Oliva MR, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. *Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital.* AJR 2005; 184:31-34.
143. Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznick RH, Patel V, Kaltsas G, Besser M, Grossman AB. *Pheochromocytoma: effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels.* Radiology 1997; 202 (1):227-31
144. Murata N., Gonzalezcuvar L. F., Murata K., Fligner C., Dills R. *Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue: preliminary results from 9 patients with normal renal function.* Invest. Radiol. 2016;51:447–453.
145. Muroi N, Nishibori M, Fujii T, et al. *Anaphylaxis from the carboxymethylcellulose component of barium sulfate suspension.* N Engl J Med 1997; 337:1275-1277.
146. Murphy KJ BJ, Cohan RH. *Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases.* 1996; 167:847-849.
147. Mushtaq U, Price T, Laddipeerla N, Townsend A, Broadbridge V. *Contrast induced hyperthyroidism due to iodine excess.* BMJ Case Rep. 2009

148. Nandwana SB, Moreno CC, Osipow MT, Sekhar A, Cox KL. *Gadobenate Dimeglumine Administration and Nephrogenic Systemic Fibrosis: Is There a Real Risk in Patients with Impaired Renal Function?* Radiology. 2015;276(3):741-747.
149. Nardone B, Saddleton E, Laumann AE, et al. *Pediatric nephrogenic systemic fibrosis is rarely reported: a RADAR report.* *Pediatr Radiol.* 2014;44(2):173-180.
150. Newhouse JH, Roy Choudhury A. *Quantitating contrast medium-induced nephropathy: controlling the controls.* Radiology. 2013;267(1):4-8.
151. O'Malley RB, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Davenport MS, Dillman JR, Khalatbari S, Myles JD. *A survey on the use of premedication prior to iodinated and gadolinium-based contrast material administration.* *J Am Coll Radiol* 2011; 8 (5):345- 54.
152. Oeffinger, B. E., and Wheatley, M. A. *Development and characterization of a nano-scale contrast agent.* *Ultrasonics* 2004; 42, 343–347.
153. Ott DJ, Gelfand DW. *Gastrointestinal contrast agents. Indications, uses, and risks.* *Jama* 1983; 249:2380-2384.
154. Panigel M, Wolf G, Zeleznick A. *Magnetic resonance imaging of the placenta in rhesus monkeys, Macaca mulatta.* *J Med Primatol.* 1988;17(1):3-18.
155. Park HJ, Park JW, Yang MS, Kim MY, Kim SH, Jang GC, Nam YH, Kim GW, Kim S, Park HK, Jung JW, Park JS, Kang HR. *Re- exposure to low osmolar iodinated contrast media in patients with prior moderate-to-severe hypersensitivity reactions: A multicentre retrospective cohort study.* *Eur Radiol* 2016; 10.1007
156. Park KS, Kim SH, Park JH, Han MC, Kim DY, Kim SJ. *Methods for mitigating soft-tissue injury after subcutaneous injection of water soluble contrast media.* *Invest Radiol.* 1993;28(4):332-334.
157. Paul RE, George G. *Fatal non-cardiogenic pulmonary oedema after intravenous non-ionic radiographic contrast.* *Lancet* 2002;359:1037–8.
158. Payne C, Dellinger A, Pulce C, et al. *Intoxication by large amounts of barium nitrate overcome by early massive K supplementation and oral administration of magnesium sulphate.* *Hum Exp Toxicol* 2011; 30:34-37.
159. Peak AS, Sheller A. *Risk factors for developing gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis.* *Ann Pharmacother* 2007;41(9):1481-1485.
160. Penfield JG. *Nephrogenic systemic fibrosis and the use of gadolinium-based contrast agents.* *Pediatric nephrology.* 2008;23(12):2121-2129.
161. Perrin E. et al. *Weight-adapted iodinated contrast media administration in abdomino-pelvic CT: Can image quality be maintained?* *Radiography* 2018, Volume 24 , Issue 1 , 22 - 27
162. Perrotta G., Metens T., Absil J., Lemort M., Manto M. *Absence of clinical cerebellar syndrome after serial injections of more than 20 doses of gadoterate, a macrocyclic gbca: a monocenter retrospective study.* *J. Neurol.* 2017;264:2277–2283.
163. Piscaglia F, Bolondi L *The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations.* *Ultrasound Med Biol* 2006; 32(9):1369-75.
164. Prince MR, Zhang H, Morris M, et al. *Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers.* *Radiology* 2008;248(3):807-816.
165. Poggio ED, Nef PC, Wang X, et al. *Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients.* *Am J Kidney Dis.* 2005;46(2):242-252.
166. Polger M, Kuhlman JE, Hansen FC, 3rd, Fishman EK. *Computed tomography of angioedema of small bowel due to reaction to radiographic contrast medium.* *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12:1044-1046.
167. Pomara C, Pascale N, Maglietta F, Neri M, Riezzo I, Turillazzi E. *Use of contrast media in diagnostic imaging: medico-legal considerations.* *Radiol Med.* 2015;120:802–809.
168. Pryor JG, Scott GA. *Nephrogenic systemic fibrosis: a clinicopathologic study of 6 cases.* *JAm Acad Dermatol* 2007;57(5):902- 903.

169. Ramalho J., Ramalho M., Alobaidy M., Nunes R. H., Castillo M., Semelka R. C. *T1 signal-intensity increase in the dentate nucleus after multiple exposures to gadodiamide: intraindividual comparison between 2 commonly used sequences.* AJNR Am. J. Neuroradiol. 2016;37:1427–1431.
170. Reilly RF. *Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoteridol (ProHance) in patients who are on long-term hemodialysis.* Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(3):747-751.
171. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. *Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism.* Arch Intern Med. 2012;172(2):153–159.
172. Robbin ML, Eisenfeld AJ (for the EchoGen Contrast Ultrasound Study Group) *Perflenanpent emulsion: a US contrast agent for diagnostic radiology – multicenter, double-blind comparison with a placebo.* Radiology 1998; 207:717–722
173. Roberts D. R., Holden K. R. (2015). *Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast.* Brain Dev. 2015;38:331–336.
174. Rowlett J. *Extravasation of contrast media managed with recombinant human hyaluronidase.* Am J Emerg Med. 2012;30(9):2102 e2101-2103.
175. Runge VM. *Macrocyclic versus linear gadolinium chelates.* Invest Radiol. 2015; 50: 811.
176. Runge VM. *Safety of approved MR contrast media for intravenous injection.* J Magn Reson Imaging. 2000;12(2):205-213.
177. Saade C, Deeb IA, Mohamad M, Al-Mohiy H, El-Merhi F. *Contrast medium administration and image acquisition parameters in renal CT angiography: what radiologists need to know.* Diagn Interv Radiol. 2016;22(2):116–124.
178. Savry C, Bouche O, Lefrant JY, Saissy G, Allain P. *[Barium sulfate poisoning?].* Ann Fr Anesth Reanim 1999; 18:454-457.
179. Schieda N, Blaichman JI, Costa AF, et al. *Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: A Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists.* Can J Kidney Health Dis. 2018;5
180. Schmidt BJ, Foley WD, Bohorfoush AG. *Toxic epidermal necrolysis related to oral administration of diluted diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium.* AJR 1998; 171:1215-1216.
181. Schutt, E. G., Klein, D. H., Mattrey, R. M., and Riess, J. G. *Injectable microbubbles as contrast agents for diagnostic ultrasound imaging: the key role of perfluorochemicals.* Angew. Chemie Int. Ed. 2003; 42, 3218–3235.
182. Seltzer SE, Jones B, McLaughlin GC. *Proper choice of contrast agents in emergency gastrointestinal radiology.* CRC CritRev Diagn Imaging 1979; 12:79-99.
183. Serrano-Nascimento C, da Silva Teixeira S, Nicola JP, Nachbar RT, Masini-Repiso AM, Nunes MT. *The acute inhibitory effect of iodide excess on sodium/iodide symporter expression and activity involves the PI3K/Akt signaling pathway.* Endocrinology. 2014;155(3):1145–1156.
184. Seymour PC, Kesack CD. *Anaphylactic shock during a routine upper gastrointestinal series.* AJR 1997; 168:957-958.
185. Shabana WM, Cohan RH, Ellis JH, et al. *Nephrogenic systemic fibrosis: a report of 29 cases.* AJR Am J Roentgenol 2008;190(3):736-741.
186. Skluzacek PA, Szewc RG, Nolan CR, 3rd, Riley DJ, Lee S, Pergola PE. *Prediction of GFR in liver transplant candidates.* Am J Kidney Dis. 2003;42(6):1169-1176.
187. Skucas J. *Anaphylactoid reactions with gastrointestinal contrast media.* AJR 1997; 168:962-964.
188. Slocum NK, Grossman PM, Moscucci M, et al. *The changing definition of contrast-induced nephropathy and its clinical implications: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2).* Am Heart J. 2012;163(5):829-834.

189. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. *Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents.* N Engl J Med. 1994;331(21):1416-1420.
190. Sondheimer JM, Pearlman DS, Bailey WC. *Systemic anaphylaxis during rectal manometry with a latex balloon.* Am J Gastroenterol 1989; 84:975-977.
191. Stacul F., Bertolotto M., Thomsen H.S, et al *Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines* Eur Radiol 2018; 28:683.
192. Sum W, Ridley LJ. *Recognition and management of contrast media extravasation.* Australas Radiol. 2006;50(6):549-552.
193. Swanson JO, Levine MS, Redfern RO, Rubesin SE. *Usefulness of high-density barium for detection of leaks after esophagogastrectomy, total gastrectomy, and total laryngectomy.* AJR 2003; 181:415-420.
194. Swartz RD, Crofford LJ, Phan SH, Ike RW, Su LD. *Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure.* Am J Med 2003;114(7):563-572.
195. Szolar DH, Saeed M, Flueckiger F, et al. *Effects of Iopromide on vasoactive peptides and allergy-mediated substances in healthy volunteers.* Invest Radiol 1995;30: 144–9.
196. ter Haar GR *Ultrasonic contrast agents: safety considerations reviewed.* Eur J Radiol 2002; 41:217–221
197. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, et al. *Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines.* Eur Radiol. 2013;23(2):307-318.
198. Thomsen HS. *How to avoid nephrogenic systemic fibrosis: current guidelines in Europe and the United States.* Radiologic clinics of North America. 2009;47(5):871-875, vii
199. Thomsen HS, Webb JA, *Contrast Media: Safety issues and ESUR Guidelines.* Third Edition, 2014, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg.
200. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. *Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations?* Radiology. 2000;216(2):481-484.
201. Toft, K. G., Hustvedt, S. O., Hals, P.-A., Oulie, I., Uran, S., Landmark, K., et al. *Disposition of perfluorobutane in rats after intravenous injection of Sonazoid™.* Ultrasound Med. Biol. 2006; 32, 107–114.
202. Trcka 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 (3):666-70.
203. Trembley E, Therasse E, Thomassin N et al. *Quality Initiatives Guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation.* Radiographics 2012; 32: 897-911.
204. Trivedi H, Foley WD. *Contrast-induced nephropathy after a second contrast exposure.* Ren Fail. 2010;32(7):796-801.
205. Trout AT, Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ. *Patterns of intravenous contrast material use and corticosteroid premedication in children--a survey of Society of Chairs of Radiology in Children's Hospitals (SCORCH) member institutions.* Pediatr Radiol. 2011;41(21594547):1272-1283.
206. U.S. Food and Drug Administration. *FDA Warns that Gadolinium Based Contrast Agents (GBCAs) are Retained in the Body; Requires New Class Warnings.* <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM589442>, 2017
207. Van der Wouw PA, Brauns AC, Bailey SE, Powers JE, Wilde AA *Premature ventricular contractions during triggered imaging with ultrasound contrast.* J Am Soc Echocardiogr 2000; 13:288–294
208. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz JL, Barbaud A. *Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media.* Contact Dermatitis 2004; 50:359-366.

209. Vessal K, Montali RJ, Larson SM, Chaffee V, James AE, Jr. *Evaluation of barium and gastrografin as contrast media for the diagnosis of esophageal ruptures or perforations.* Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1975; 123:307- 319.
210. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre JV. *Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation.* J Am Soc Nephrol. 2012;23(1):13-21.
211. Wang CL CR, Ellis JH, Adusumilli S, Dunnick NR. *Frequency, management, and outcome of extravasation of nonionic iodinated contrast medium in 69,657 intravenous injections.* Radiology. 2007; 243:80-87.
212. Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK. *Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media.* Eur Radiol 2003; 13:181-184.
213. Webb JAW, Thomsen HS, Morcos et al. *The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation.* Eur Radiol 2005; 15: 1234-1240
214. Weberling L. D., Kieslich P. J., Kickingereeder P., Wick W., Bendszus M., Schlemmer H. P. *Increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted images after gadobenate dimeglumine administration.* Invest. Radiol. 2015;50:743–748.
215. Weinmann H-J et al *Tissue-specific MR contrast agents* European Journal of Radiology, 2003, Volume 46 , Issue 1 , 33 - 44
216. Welk B., Mcarthur E., Morrow S. A., Macdonald P., Hayward J., Leung A. *Association between gadolinium contrast exposure and the risk of parkinsonism.* JAMA 2016;316:96–98.
217. Wertman R, Altun E, Martin DR, et al. *Risk of nephrogenic systemic fibrosis: evaluation of gadolinium chelate contrast agents at four American universities.* Radiology 2008;248(3):799-806.
218. Wienbeck S, Fischbach R, Kloska SP, et al. *Prospective study of access site complications of automated contrast injection with peripheral venous access in MDCT.* AJR Am J Roentgenol. 2010;195(4):825-829.
219. Wiginton CD, Kelly B, Oto A, et al. *Gadolinium-based contrast exposure, nephrogenic systemic fibrosis, and gadolinium detection in tissue.* AJR Am J Roentgenol 2008;190(4):1060-1068.
220. Winterton RI, Alaani A, Loke D, Bem C. *Role of information leaflets in improving the practice of informed consent for patients undergoing septoplasty.* J Laryngol Otol. 2007;121:134–137.
221. Wolff J, Chaikoff IL. *Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function.* J Biol Chem. 1948;174(2):555–564.
222. 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 (2):363-7.
223. Yin, T., Wang, P., Zheng, R., Zheng, B., Cheng, D., Zhang, X., et al. *Nanobubbles for enhanced ultrasound imaging of tumors.* Int. J. Nanomedicine 2012; 7, 895–904.
224. Younathan CM, Kaude JV, Cook MD, Shaw GS, Peterson JC. *Dialysis is not indicated immediately after administration of nonionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis.* AJR Am J Roentgenol. 1994;163(4):969-971.
225. Yuan, B., and Rychak, J. *Tumor functional and molecular imaging utilizing ultrasound and ultrasound-mediated optical techniques.* Am. J. Pathol. 2013; 182, 305–311
226. Yucel A, Gecici O, Emul M, Oyar O, Gulsoy UK, Dayanir YO, Acar M, Degirmenci B, Haktanir A. *Effect of informed consent for intravascular contrast material on the level of anxiety: how much information should be given?* Acta Radiol. 2005;46:701–707.
227. Zhang Y., Cao Y., Shih G. L., Hecht E. M., Prince M. R. *Extent of signal hyperintensity on unenhanced T1-weighted brain MR images after more than 35 administrations of linear gadolinium-based contrast agents.* Radiology 2017;282:516–525.
228. Zhou Z, Lu ZR. *Gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance cancer imaging.* Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2012;5(1):1–18.

229. <https://www.semanticscholar.org/paper/INTRAVENOUS-CONTRAST-MEDIA-OPTIMIZATION-AT-COMPUTED-Svensson>
230. <https://emedicine.medscape.com/article/422855-overview>.