

J. Cuéllar,
D. Hernández F. de Rojas,
A. Muñoz-Cano,
M. Giner,
J. Gómez*,
A. Basomba

Servicio de Alergia y *Servicio
de Nefrología. Hospital
Universitario La Fe, Valencia

Caso clínico

Sialoadenitis aguda generalizada por medios de contraste yodado. A propósito de dos casos

La administración de medios de contraste yodados (MCI) puede producir excepcionalmente inflamación de las glándulas salivares. Se describen dos casos de sialoadenitis aguda generalizada tras la administración de MCI no iónicos en pacientes con alteración crónica de la función renal. La afección glandular en estos pacientes fue tardía, no se acompañó de clínica sistémica, respondió bien al tratamiento antiinflamatorio y evolucionó a la curación sin secuelas en pocos días. Se propone como mecanismo etiopatogénico el desarrollo de vías heterotópicas vicariantes de eliminación del yodo, cuando la eliminación renal es insuficiente y la concentración plasmática de yodo es elevada (>10 mg/100 mL). En estos casos, el yodo inorgánico actuaría por un mecanismo tóxico directo sobre el parénquima glandular salivar. En consecuencia es posible la recurrencia de estas reacciones tras nuevas administraciones de MCI; sin embargo, el número de casos publicados es insuficiente para confirmar esta hipótesis. Se cuestiona la utilidad de la premedicación para la prevención de este tipo de reacciones.

Palabras clave: Sialoadenitis. Medios de contraste yodados. Reacción adversa. Glándulas salivares.

Acute generalised sialoadenitis caused by iodinated radiocontrast media. Report of two cases

Inflammation of salivary glands related to the administration of iodinated radiocontrast media (RCM) is exceptional. We describe two cases of acute generalised sialoadenitis after the administration of non-ionic iodinated RCM in patients with chronic renal failure. Symptoms were delayed, involving exclusively salivary glands and subsided after anti-inflammatory therapy without sequels. Iodine elimination through alternative pathways in case of high plasma concentrations of iodine (>10 mg/100 mL), together with renal function impairment, have been proposed as the etiopathogenic mechanisms of this adverse reaction. In these circumstances, iodine produces a direct and toxic effect on salivary gland tissue. As a consequence of this proposed mechanism, there is a risk of recurrence of these type of reactions after the readministration of iodinated RCM; nevertheless the number of reported cases is too low to confirm this hypothesis. The efficacy of premedication in order to prevent these reactions is questioned.

Key words: Sialoadenitis. Radiocontrast media. Adverse reaction. Salivary glands.

Correspondencia:
José Cuéllar
Servicio de Alergia
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar 21
46009 Valencia

La mayoría de los medios de contraste yodados (MCI) son derivados del ácido triyodobenzoico. Atendiendo a su estructura química y a la relación entre los iones y el número de átomos de yodo, presentes en sus moléculas, los MCI se clasifican en iónicos y no iónicos y en ambos grupos existen compuestos monoméricos y diméricos. Los no iónicos tienen menor riesgo de producir reacciones adversas, aunque la gravedad de las mismas es similar para todos los compuestos¹. Una vez administrados por vía intravenosa, se distribuyen inmediatamente por el espacio vascular. La mayoría de ellos se eliminan por vía renal, de tal forma que se excreta en la primera hora hasta el 40% del MCI inalterado y el resto, en las horas posteriores. La toxicidad de cada medio de contraste yodado depende, sobre todo, de la diferencia que hay entre su osmolaridad (1500-25000 mOsm/L) y la del plasma sanguíneo (280 mOsm/L).

Las reacciones adversas debidas a MCI pueden ocurrir de forma inmediata o, con mucha menos frecuencia, retardada. Las manifestaciones clínicas pueden ser locales o generalizadas y se han comunicado casos de afección de diferentes órganos y sistemas. Las más habituales son leves o moderadas y autolimitadas.

Se estima que la incidencia global de reacciones adversas con MCI varía entre el 4,6 y el 8,5%^{1,2}, para los MCI no iónicos el del 3%^{3,4}. El riesgo de reacción fatal varía entre el 0,002 y el 0,009%¹.

La patogenia de la mayoría de las reacciones por MCI se desconoce, aunque de forma general se relaciona con dos tipos de mecanismos: 1) tóxico, que depende de las propiedades químicas del MCI, la dosis, la vía y la velocidad de administración y ocasionalmente, de los excipientes del preparado, y 2) Idiosincrásico, relacionado con la capacidad de los MCI para desencadenar múltiples mecanismos fisiopatológicos, tales como: activación no secuencial precoz y transitoria del sistema de complemento, liberación inespecífica de histamina, activación del sistema de coagulación y de las cininas, reacciones mediadas por IgE y de hipersensibilidad retardada (ambas extremadamente raras), estimulación vagal e inhibición enzimática (colinesterasa, glucuronidasa, lisozima, alcohol deshidrogenasa, glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa,...).

Entre las reacciones excepcionales relacionadas con la administración de MCI cabe destacar la descripción de algunos casos de afección de glándulas exocrinas, especialmente de las glándulas salivares y del páncreas^{5,6}.

Se describen 2 casos de sialoadenitis aguda generalizada tras la administración de medios de contraste yodados no iónicos en pacientes con alteración crónica de la función renal.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1. Mujer de 70 años, en hemodiálisis por insuficiencia renal crónica terminal, que ingresó para la realización de fistulografía y flebografía en el miembro superior derecho. Como antecedentes refería rinoconjuntivitis alérgica estacional y asma bronquial leve intermitente, así como un episodio de reacción adversa leve inmediata (sensación distérmica) tras la administración de un MCI. Por ello se premedicó con metil-prednisolona (40 mg tres dosis por vía intramuscular, con intervalos de 6 horas (la última una hora antes de la exploración) y dexclorfeniramina (5 mg también por vía intramuscular coincidiendo con la última dosis del corticoide)⁷.

La exploración radiológica se realizó sin incidencias con un MCI no iónico (Optiray®: ioversol) a las dosis recomendadas. Sin embargo, 24 horas después, se objetivó un aumento generalizado y progresivo de todas las glándulas salivares, de forma bilateral y simétrica; la paciente refería una discreta disfagia y sequedad oral, sin otros síntomas asociados. Valorada por el servicio de otorrinolaringología (ORL), se diagnosticó de sialoadenitis aguda bilateral y simétrica; se descartó ocupación faríngea, litiasis salivar y etiología infecciosa (paramixovirus, virus de la rubéola, virus Coxackie, citomegalovirus, virus Epstein-Barr y virus de la hepatitis B). No se practicó un estudio radiológico de las glándulas salivares con contraste por el riesgo de reproducir el cuadro clínico. No se apreciaron variaciones significativas en los valores séricos de creatinina, urea y potasio tras el episodio. Se recomendó tratamiento corticoideo y el episodio se resolvió en 10 días sin secuelas.

Se realizó un estudio alergológico que incluyó la práctica de pruebas cutáneas (*prick test* con el producto puro e intradermorreacción con una dilución 1/100 p/v) con medios de contraste no iónicos [Optiray® (ioversol 509 mg/mL), Visipaque® (iodixanol 550 mg/mL) y Clorograf® (iopromida 499 mg/mL), el excipiente habitual de este tipo de compuestos (trometamol 1,2 mg/mL) y con povidona yodada (Betadine®)] y de pruebas epicutáneas con los mismos productos, sin diluir, excepto la

povidona yodada, que se aplicó diluida al 1/10 (p/v) en agua. Los resultados de estas exploraciones fueron todos negativos. El estudio analítico que se realizó varios días después del episodio mostró valores séricos normales de complemento, IgE total (28,6 kU/L) y proteína catiónica del eosinófilo. (ECP): 23,9 µg/L).

Caso 2. Varón de 39 años, trasplantado renal desde hacía 3 años, en tratamiento con ciclosporina, que ingresó por presentar deterioro agudo y progresivo de la función renal (rechazo grado leve - moderado de tipo intersticial). Ante la falta de respuesta al tratamiento instaurado con varias dosis intravenosas de corticoides, se realizó una angiografía por vía femoral derecha con el fin de descartar estenosis en la arteria renal del riñón trasplantado, para lo cual se utilizó Visipaque® (iodixanol) diluido al 50% en suero fisiológico, con un volumen total de administración de 60 mL. No se evidenciaron complicaciones inmediatas. Cuarenta y ocho horas después de la exploración radiológica, desarrolló un cuadro de sialoadenitis bilateral, con dolor y tumefacción generalizada de las glándulas salivares y febrícula. Valorado por el Servicio de ORL se descartó enfermedad infecciosa o litiásica salivar. Coincidiendo con el episodio se objetivó una elevación significativa en las cifras séricas de creatinina, potasio y urea. Después del tratamiento con diclofenaco por vía oral el cuadro evolucionó a la curación en 7 días sin secuelas. El paciente había recibido con anterioridad MCI con buena tolerancia y no accedió a realizarse un estudio alergológico.

DISCUSIÓN

La afección de glándulas exocrinas, particularmente de glándulas salivares, en relación con la administración de MCI está considerada como rara o excepcional^{5,6,8}. Los pacientes presentados desarrollaron cuadros de sialoadenitis generalizada después de recibir MCI no iónicos. Ambos habían recibido terapia corticoidea previamente a la administración de MCI por diferentes motivos. La aparición de la clínica sugestiva de sialoadenitis se produjo más de 24 horas después de la administración del MCI. En los dos casos se descartó enfermedad otorrinolaringológica. La evolución en ambos fue buena con el tratamiento instaurado y la sintomatología desapareció totalmente en varios días.

Una revisión de los casos de sialoadenitis en relación con MCI comunicados hasta ahora sugiere la existencia de

dos mecanismos fisiopatológicos diferentes dependiendo del estado de la función renal previa y del tiempo de latencia con respecto a la administración del medio de contraste⁸. Por una parte, el desarrollo de vías heterotópicas vicariantes de eliminación para el yodo, debido a una mayor concentración plasmática del mismo (>10 mg/100 mL), por deficiencia en la eliminación renal, favorece un mecanismo tóxico directo del yodo inorgánico sobre el parénquima glandular salivar. En estos casos, la sintomatología es tardía (posterior a las 24 horas), no se acompaña de clínica sistémica, responde bien al tratamiento antiinflamatorio y evoluciona a la curación sin secuelas en pocos días. Puede comprobarse la existencia de contraste en las glándulas salivares por medio de la realización de un estudio radiológico simple. Tan sólo una tercera parte de los casos de sialoadenitis aguda generalizada secundaria a MCI descritos en la literatura se han producido en pacientes con insuficiencia renal.

Son más numerosos los casos comunicados de sialoadenitis tras administración de MCI en pacientes con función renal normal. En estos casos, la afección de las glándulas salivares se considera como un signo prodrómico de una reacción anafilactoide. En estas circunstancias, la clínica glandular es inmediata, se acompaña de sintomatología sistémica y responde rápidamente al tratamiento de los síntomas anafilactoides.

Las características de los casos presentados, con alteración crónica de la función renal, sintomatología tardía y afectación exclusiva de glándulas salivares, sugieren la implicación de un mecanismo patogénico tóxico. Desafortunadamente no se realizaron estudios radiológicos que demostraran la presencia de MCI en el tejido glandular.

En nuestro conocimiento no existe ningún método *in vivo* ni *in vitro* que pueda predecir el riesgo de cualquier tipo de reacción por MCI. Las pruebas cutáneas y/o epicutáneas, aunque se han valorado como positivas en algún caso aislado de reacción anafilactoide^{9,10}, no se consideran fiables. La negatividad del estudio realizado en el primero de los casos es obvia en el contexto del mecanismo tóxico sospechado.

El riesgo de recurrencia de las reacciones adversas por un MCI se estima entre el 17 y el 35% para los compuestos iónicos; se desconoce este porcentaje para los MCI no iónicos.

En los casos de sialoadenitis aguda en los que se sospecha un mecanismo tóxico relacionado con la alteración de la función renal se han descrito casos de recurren-

cia tras readministración de MCI. Sin embargo, el escaso número de casos publicados⁸ no permite establecer si la recurrencia del cuadro puede ser sistemática si persisten las circunstancias que lo condicionan (insuficiencia renal).

La premedicación administrada en los casos descritos fue ineficaz, lo cual es compatible con la implicación de un mecanismo tóxico.

Otros fármacos que pueden producir sialoadenitis son los antiinflamatorios no esteroideos (fenilbutazona y metamizol), antihipertensivos (nifedipino, metildopa, clonidina y guanetidina), antihistamínicos H₂ (cimetidina, ranitidina y famotidina), antiarrítmicos (tosilato de bretilio), antibióticos y quimioterápicos (doxiciclina y nitrofurantoína), relajantes musculares, interferón α , isoproterenol, anticoagulantes, insulina, inmunosupresores derivados de la vinca y bloqueantes del sistema simpático^{11,12}.

Aunque los pacientes descritos recibían algunos de estos fármacos, se descartó su implicación debido a la resolución del cuadro a pesar de continuar la administración de los mismos.

En conclusión, se presentan dos casos excepcionales de sialoadenitis aguda generalizada tardía por administración de MCI no iónicos, probablemente relacionados con la enfermedad de base de los pacientes (insuficiencia renal). Se ha sugerido la posibilidad de un mecanismo tóxico directo del yodo inorgánico, que se elimina de forma vicariante a través de las glándulas salivares. Este tipo de reacciones, que son habitualmente leves y se resuelven sin secuelas, podrían reproducirse tras nuevas administraciones de MCI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quirce Gancedo S, Fraj J, Ayala I, Sánchez Cano M. Reacciones adversas a los medios de contraste radiológicos. En Sociedad española de Alergología e Inmunología Clínica, ed. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid: Luzan. 1992; VII: 319-333.
2. Shehadi WH. Contrast media adverse reactions: occurrence, recurrence and distributions patterns. *Radiology* 1982; 143: 13.
3. Courvoisier S, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to a nonionic, radiopaque contrast medium. *Allergy* 1998; 53: 1121-1124.
4. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1990; 175: 621-628.
5. Ansell G. Radiological contrast media and radiopharmaceuticals. Meyler's side effects of drugs. Amsterdam: Elsevier, 1996; 46: 1385.
6. American Hospital Formulary Service. Drug Information. (Bethesda) 1999; 2193.
7. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J. Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 867-872.
8. Melki P, Mugel T, Clero B, Helenon O, Belin X, Moreau JF. Acute bilateral parotitis. Isolated prodrome to anaphylactoid shock following injection of iodinated contrast media. *J Radiol* 1993; 74: 51-54.
9. Mita H, Tadokoro K, Aikayama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1998; 53: 1133-1140.
10. Stellato C, Adkinson NF. Pathophysiology of contrast media anaphylactoid reactions. New perspectives on an old problem. *Allergy* 1998; 53: 1111-1113.
11. Bacardi R, Bada JL. Procesos del aparato digestivo inducido por medicamentos. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades yatrógenas. Reacciones adversas de los medicamentos y reacciones yatrógenas. Barcelona: Ediciones Toray, 1980; 29: 525.
12. Thompson DF. Drug-induced parotitis. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18: 255-258.