



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

La FDA recomienda el control de la función tiroidea en bebés y niños pequeños que reciben medios de contraste intravenosos que contienen yodo para imágenes médicas

Br. Guillermo Morinelli, Dres. Santiago Cabral, Federico Garafoni, Florencia Galarraga.

En julio de 2022 la *Food and Drugs Administration* (FDA) de los Estados Unidos emitió una recomendación de monitorizar la función tiroidea en recién nacidos y niños de hasta 3 años, a las tres semanas de haber recibido medios de contraste intravenosos que contienen yodo para la obtención de imágenes médicas. Se trata de una ampliación de una alerta que la FDA emitió en 2015 ⁽¹⁾.

El hipotiroidismo permanente o transitorio es poco frecuente, sin embargo esta situación debe identificarse y tratarse a tiempo, para prevenir las complicaciones futuras. Los recién nacidos prematuros y los niños con patologías cardíacas, durante sus primeros 3 años de vida presentan un riesgo mayor debido a que estos suelen requerir mayores cantidades de medios de contraste para determinados procedimientos imagenológicos⁽¹⁾.

Alerta 2015

En el 2015 la FDA emitió una advertencia acerca de los riesgos de un descenso en la función tiroidea en lactantes que recibieron medios de contraste yodados. A diferencia de la alerta del 2022, la FDA no realizó recomendaciones sobre cambios en la práctica clínica. Los casos analizados en el 2015 solo incluían lactantes menores de 4 meses, todos prematuros o con patologías graves. La evidencia analizada en 2015 no fue incluida en la alerta del 2022⁽²⁾.

Perfil farmacológico

Un medio de contraste es una sustancia o combinación de sustancias que al administrarse a un individuo permiten opacificar estructuras anatómicas normales y patológicas. Adicionalmente permiten evaluar la perfusión y diferenciar interfases o densidades entre los tejidos⁽³⁾.

Los contrastes yodados son sales de yodo que cuando son inyectados por vía intravenosa, tienen una distribución vascular hacia el espacio intersticial. Según su estructura se distinguen cuatro tipos diferentes de contrastes yodados (tabla 1). Los contrastes no iónicos son mejor tolerados, poseen menor incidencia de reacciones adversas, pero suelen ser más costosos. Entre los distintos estudios que pueden requerir contrastes yodados se

encuentran: urografía intravenosa, tomografía computada, arteriografía, colangiografía, flebografía y estudios hemodinámicos⁽³⁾.

Todos los contrastes yodados son compuestos de bajo peso molecular, hidrosolubles, triyodados, componentes del ácido benzoico. La toxicidad de cada uno depende sobre todo de su osmolaridad. La mayoría se elimina por vía renal casi de forma inalterada, excretando hasta 40% en la primera hora post administración. Todos son dializables⁽³⁾.

Tabla 1. Clasificación de los contrastes yodados⁽⁴⁾

Clasificación	Osmolaridad	Principio activo	Nombre comercial
Iónicos monoméricos	Alta (1700)	loxitalamato de meglumina	Telebrix®
Iónicos diméricos	Baja (600)	loxaglato de meglumina	Hexabrix®*
No iónicos monoméricos	Baja (600-700)	lopamidol	Iopamiron®*, Pamiray®*
		Iohexol	Omnipaque®*
		Ioversol	Optiray®
		Iobitridol	Xenetix®
No iónicos diméricos	Isoosmolar (290)	Iodixanol	Visipaque®*
<i>Marcas comerciales disponibles en Uruguay.</i>			

Los compuestos no iónicos tienen radical hidroxilo con un ión en solución lo que impide su disolución, esto reduce su osmolaridad. Esta característica los hace más tolerables y seguros. Los compuestos iónicos tienen radical carboxilo con dos o más iones que se separan cuando se disuelven en solución, lo que aumenta su osmolaridad. Debido a su carga negativa, estos últimos pueden interactuar con las proteínas plasmáticas⁽⁵⁾

Alerta actual y selección de estudios que contiene

En 2020 se publicó un estudio retrospectivo alemán, que tuvo como objetivo describir posibles alteraciones de la función tiroidea en niños que recibieron contrastes yodados. Incluyeron 104 niños de entre 0 a 8 años (media de edad 104 días), 86 de los cuales tuvieron al menos una cirugía cardíaca. Tuvo una media de seguimiento de 3 años. Se evidenció hipotiroidismo en el 16 de los pacientes después de una media de 12 días posteriores a la administración del contraste yodado, siendo transitorio en 14 de ellos. Los pacientes que desarrollaron disfunción tiroidea tuvieron mayor frecuencia de exposición al contraste yodado (4 veces vs 2 veces). La edad gestacional, el peso, los niveles basales de hormonas tiroideas y la dosis de contraste no resultaron ser predictores estadísticamente significativos para el desarrollo de disfunción tiroidea⁽⁶⁾.

En 2019 se publicó un estudio de cohorte retrospectivo estadounidense que tuvo como objetivo estimar la tasa de incidencia de hipotiroidismo en niños expuestos a contrastes yodados. Incluyeron 2320 niños menores de 4 años que recibieron contraste yodados entre 2008 y 2016; y tuvieron 365 años de seguimiento posterior. De ellos, 34 desarrollaron hipotiroidismo (18 eran menores de 6 meses), 7 lo desarrollaron dentro de los 30 días posteriores a la exposición al contraste, otros 7 niños entre los 30-59 días y 20 niños luego

de los 60 días. Todos ellos presentaron patologías variadas, siendo las más frecuentes las anomalías cardíacas (>50%). La tasa de incidencia de hipotiroidismo en los niños expuestos a contraste fue de 1.33 por cada 1000 meses-persona (IC 95% 0.9-1.8). Estos resultados pueden estar subestimados, dado que solo el 10% de los niños incluidos tuvo una determinación de la función tiroidea dentro de los 365 días de seguimiento posterior a la exposición⁽⁷⁾.

En 2018 se publicó un ensayo clínico controlado australiano que tuvo como objetivo comparar los niveles de TSH en neonatos pretérmino expuestos a contraste yodado durante la colocación de un catéter venoso central. Se incluyeron 20 casos y 21 controles. Los casos tuvieron una edad gestacional media de 26 semanas, una media de peso de 1000 g y una media de edad de 96 horas; mientras que los controles tuvieron una edad gestacional media de 27 semanas, una media de peso de 950 g y una media de edad de 72 horas. Los casos fueron expuestos a 0.3 mL de Iopamidol (equivalente a 300 mg/mL de yodo) y los controles a solución salina. Ninguno de los neonatos del estudio desarrolló hipotiroidismo. Los valores de hormonas tiroideas previo a la exposición, a los 7, 14 y 28 días posteriores, no fue significativamente diferente entre los grupos⁽⁸⁾.

Posicionamiento de entidades académicas de referencia

El *American College of Radiology* (ACR) publicó una declaración en su página web en la que responde a la alerta de la FDA. Se analizaron los estudios incluidos en la alerta, reconociendo limitaciones metodológicas (falta de estudios controlados, uso de medios de contraste actualmente no disponibles, confusores como antisépticos yodados tópicos). El ACR concluye que la evidencia disponible hasta el momento no apoya una recomendación de testeo sistemático de la función tiroidea en niños menores de tres años, debido a que este riesgo es bajo y de dudosa significación clínica⁽⁹⁾.

Por su parte, la *Asociación Europea de Tiroides*, en su guía de manejo de la disfunción tiroidea inducida por medios de contraste (2021), recomienda la monitorización de la función tiroidea después de una exposición materna o directa en el neonato, particularmente en los prematuros⁽¹⁰⁾.

Situación del medicamento en nuestro país

Uruguay cuenta con recomendaciones acerca del uso de medios de contraste⁽¹¹⁾, las cuales datan del 2019, fueron elaboradas en conjunto por el Departamento de Imagenología y el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas. Actualizan la guía previamente publicada e incorporada a la Ordenanza N° 89/2014 del Ministerio de Salud⁽¹²⁾.

Se describen tres tipos de reacciones adversas a los medios de contraste yodados: 1) de hipersensibilidad (de gravedad variable), 2) nefropatía inducida por medios de contraste y 3) otras reacciones adversas⁽¹¹⁾.

Dentro de la categoría “otras”, se incluyen: acidosis láctica vinculada al uso de metformina, extravasación del contraste y reacciones vinculadas a patologías previas. Dentro de estas últimas se menciona al *hipertiroidismo*, advirtiendo sobre el desarrollo de una posible crisis tirotóxica vinculada al uso de estos medios de contraste⁽¹¹⁾.

Sobre el uso de contraste en la población pediátrica, el documento no realiza recomendaciones especiales, sin embargo refuerza las recomendaciones generales:

- Ajustar la dosis del contraste a la edad y peso del paciente.
- En caso de utilizar medicación antialérgica, también ajustar según edad y sexo.

- Sugiere evaluar la función renal en pacientes de riesgo.
- En caso de utilizar contrastes yodados, optar por los iso o hipoosmolares no iónicos.
- Consultar el prospecto y etiquetado del medio de contraste, dado que no todos están aprobados para uso en pacientes pediátricos.

En suma, existen varias limitaciones metodológicas en los estudios citados por la alerta de la FDA que **no permiten aportar evidencia a favor de monitorización de estos pacientes**. A su vez, sociedades científicas internacionales se han pronunciado al respecto, con opiniones diferentes, y en las recomendaciones nacionales no se establecen pautas específicas en la población pediátrica respecto a este tema.

Se recomienda la monitorización clínica de los pacientes pediátricos sometidos a estudios que requieren contrastes yodados, y en pacientes con mayor riesgo de alteraciones de la función tiroidea se recomienda la monitorización hormonal a las 3 semanas post-exposición.

Frente a una sospecha de reacción adversa a un medio de contraste (así como a otros fármacos), promovemos su reporte frente al Ministerio de Salud a través del siguiente enlace: <https://primaryreporting.who-umc.org/UY>

Bibliografía

1. Food and Drug Administration. Alerta de seguridad: La FDA recomienda el monitoreo de la tiroides en bebés y niños pequeños a los que se inyectan medios de contraste yodados para imágenes médicas. Julio 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-recomienda-el-monitoreo-de-la-tiroides-en-bebes-y-ninos-pequenos-los-que-se-inyectan-medios#:~:text=Por%20lo%20tanto%2C%20la%20FDA.de%20recibir%20inyecciones%20de%20MCY>.
2. Food and Drug Administration. Alerta de Seguridad: La FDA informa de casos poco comunes de hipotiroidismo en bebés que recibieron medios de contraste yodados para espectroscopía médica. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-informa-de-casos-poco-comunes-de-hipotiroidismo-en-bebes-que-recibieron-medios-de-contraste>
3. Sartori, P, Rizzo, F, Taborda, N, Anaya, V, Caraballo, A, Saleme, C, et al. Medios de contraste en imágenes. Revista argentina de radiología, 77(1), 49-62. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922013000100008&lng=es&tlng=es.
4. Listado Medicamentos del Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
5. Morales M, Otamendiz N. Reacciones adversas a medios de contrastes yodados. Revista Archivo Médico de Camagüey, 14(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000400019&lng=es&tlng=es.
6. Kubicki, R.; Grohmann, J.; Kunz, K. G.; Stiller, B.; Schwab, K. O.; y van der Werf-Grohmann, N. Frequency of thyroid dysfunction in pediatric patients with congenital heart disease exposed to iodinated contrast media - a long-term

- observational study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2020; 33:1409-15.
7. Jick, S. S.; Hedderson, M.; Xu, F.; Cheng, Y.; Palkowitsch, P.; y Michel, A. Iodinated contrast agents and risk of hypothyroidism in young children in the United States. *Investigative Radiology*, 2019; 54:296-301.
 8. Prakash C. Thomas M. Sullivan D. Kluckow M. Does the use of an iodine-containing contrast agent to visualise the PICC tip in preterm babies cause hypothyroidism? A randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* . 2019 Mar;104(2):F212-F214.
 9. American College of Radiology. ACR statement on use of iodinated contrast material for medical imaging in young children and need for thyroid monitoring. American College of Radiology. 2022. Disponible en: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Use-of-Iodinated-Contrast-Material-for-Medical-Imaging-in-Young-Children>.
 10. Bednarczyk T. Brix T. Schima W. Zettinig G. Kahaly G. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2021 Jul;10(4):269-284.
 11. Ministerio de Salud Pública. Ordenanza 89/014: Protocolo de preparación de pacientes que recibirán medios de contraste. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-890-14-protocolo-preparacion-pacientes-recibiran-medios>
 12. Dibarboure L. Ferreiro A. RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN ENDOVASCULAR DE MEDIOS DE CONTRASTE. *Rev. Imagenol*. 2da Ep. Ene./Jun. 2019 XXII (2):69 - 74