

Dra. Patricia Rodríguez Nava,¹
 Dr. Ernesto J. Dena Espinoza,¹
 Dr. Roberto Basile Lenge,²
 Dra. Margarita Fuentes García,³
 Dr. Gustavo Fink Josephi,⁴
 Dr. Eduardo Marbez Namnum¹

Caracterización fisicoquímica y clínica de los medios de contraste intravasculares iodados

RESUMEN

Introducción: El uso de medios de contraste intravasculares no iónicos (gas, sustancia hidrosoluble o liposoluble) en imagenología ha proliferado en los últimos años debido a su excepcional tolerancia por los pacientes. La baja osmolalidad de este tipo de medios de contraste aporta beneficios como bajo incremento del volumen sanguíneo, baja toxicidad, bajo efecto sobre la barrera hematoencefálica.

Objetivo: El propósito de este artículo es realizar una revisión bibliográfica sobre las características, clasificación, propiedades físico-químicas, así como los efectos secundarios (quimiotoxicidad) de los medios de contraste intravasculares no iónicos.

Conclusiones: Un factor que interviene en la incidencia de reacciones idiosincráticas o alérgicas puede ser el estado psicológico del paciente. El tratamiento previo con antihistamínicos, corticosteroides o ambos ha

sido aceptado por algunos radiólogos. La Iopromida puede ser considerada un agente universal para todas las exploraciones y procedimientos radiológicos.

Palabras clave: Medios de contraste intravasculares iodados, medios de contraste iónicos, medios de contraste no iónicos.

continúa en la pág. 130

¹ Del Servicio de Radiología e Imagen "Dr. Carlos Coqui" del Hospital General de México O.D. ² De la Universidad de Buenos Aires Cardiología. ³ De la Coordinación de Imagen de la Secretaría de Salud del Gobierno del D.F. ⁴ Del Hospital Ángeles Interlomas.

Copias (copies): Dra. Patricia Rodríguez Nava E-mail: drapatricia.rodriguez@yahoo.com.mx

Introducción

Desde hace algunos años se han introducido nuevos medios de contraste intravasculares no iónicos para uso en imagenología. Estos poseen una osmolalidad más baja que los medios de contraste iónicos (monómeros) convencionales que aparecieron en la década de los años cincuenta.

Los medios de contraste no iónicos han sido excepcionalmente bien tolerados en la mayoría de los pacientes, con una reducida incidencia de reacciones adversas de tipo anafilactoide.

Los estudios clínicos han demostrado ventajas significativas de estos medios de contrastes como son: el bajo incremento del volumen sanguíneo, baja cardiotoxicidad, bajo efecto sobre la barrera hematoencefálica y el ser virtualmente indoloros en procedimientos angiográficos.

A finales del año 2000, 92% de los medios de contraste utilizados en la Unión Europea fueron de baja

osmolalidad o iso-osmolares. En los Estados Unidos su utilización se aproximó a 90%.¹⁻³

Medios de contraste intravasculares

Definición

Un medio de contraste (MC) puede definirse como un elemento o una sustancia (gas o sustancia hidrosoluble o liposoluble), que una vez inyectada en un vaso sanguíneo o cavidad del organismo humano permite observar estructuras que normalmente no son visibles o se observan deficientemente. Estos han venido siendo utilizados en estudios con rayos X y tomografía computarizada, (gases, liposolubles e hidrosolubles yodados),⁴⁻⁷ asimismo han sido utilizados los agentes paramagnéticos para resonancia magnética del tipo de los Quelatos de Gadolinio (paramagnético), Óxidos de hierro superparamagnéticos (SPIO), Partículas de óxido de hierro ultra pequeñas (USPIO) y partículas de óxido de hierro muy pequeñas (VSOP).⁸⁻¹³ Además de los denominados ecorrealzadores o medios de contraste para ultrasonido (Microburbujas de Galactosa cubiertas de ácido palmítico).¹⁴⁻¹⁷

ABSTRACT

Introduction: The use of intravascular non-ionic contrast media (gas, hydrosoluble or liposoluble substance) in the imaging area has proliferated in the last years due to its exceptional tolerance by the patients. The low osmolality of this type of contrast media contributes with benefits such as low increment of blood's volume, low toxicity,

and low effect upon the hematic encephalic barrier (blood-brain).

Objective: The purpose of this article is to carry out a bibliographical revision on the characteristics, classification, physico-chemical properties, as well as the secondary effects (quimiototoxicity) of the intravascular non-ionic contrast medium.

Conclusions: A factor that interferes in the incidence of idiosyncratic or allergic reactions can be the patient's psy-

chological state. The previous treatment with antihistamine, corticosteroids or both has been accepted by some radiologists. Iopromide can be considered a universal agent for all the explorations and radiological procedures.

Key words: Iodized intravascular contrast media, ionic contrast media, and non-ionic contrast media.

Medios de contraste. Estructura y propiedades

Clasificación de los Medios de Contraste

Los Medios de Contraste (MC) se clasifican en negativos y positivos. Los negativos comprenden gases como el aire y el CO₂, mientras los positivos incluyen al Sulfato de Bario y los MC Iodados, subdividiéndose estos últimos en tres grandes grupos:

- MC Liposolubles (Lipiodol).
- MC Insolubles en agua (Diyodopiridina) [actualmente en desuso] que forman suspensiones no estables en agua.
- Derivados del Ácido Triyodobenzoico, que a su vez se clasifican en cuatro grupos:
 - a) MC Iónicos Monómeros.
 - b) MC Iónicos Dímeros.
 - c) MC No Iónicos Monómeros.
 - d) MC no Iónicos Dímeros (*Figura 1*).

Los Monómeros poseen un solo anillo de benceno y los dímeros tienen dos. Los MC son Iónicos cuando al ponerse en contacto con la sangre o el agua se ionizan en dos cargas eléctricas, es decir, en un anión (-) y en un catión (+) (*Figura 2*) (tomado de: Mühlenkamp WB. Chemistry of contrast media. Medizinische information Pharma Entwicklung of Schering; 1987).

Los MC No Iónicos al ponerse en contacto con la sangre o el agua, no se ionizan, es decir, se comportan como partículas neutras (*Figura 2*). Los MC Iónicos Monómeros comprenden los agentes uro/angiográficos

y a los agentes colegráficos orales (estos últimos actualmente en desuso).

Los MC Iónicos Dímeros incluyen los Agentes Colegráficos intravenosos (actualmente en desuso) y los agentes angiográficos (sales del ácido ioxáglico). Los MC No Iónicos Monómeros, comprenden los medios de contraste Uro-mielo-angiográficos, el primero que se sintetizó fue la Metrizamida (actualmente en desuso), así como el Iopamidol y el Iohexol (*Figura 3*).

Para Uro-angiografía (Iopamidol, Iohexol, Ioversol, Iobitridol, Iodixanol, así como la Iopromida, la cual es un medio de contraste no iónico aprobado para uso en angiografía –incluyendo la angiografía de sustracción digital–, para administración intracavitaria, en exploraciones de tomografía computarizada y en urografía excretora) (*Figura 3*) todos ellos existentes en el mercado mexicano en la actualidad. El Iopentol y el Iomeprol se comercializan en Europa. Aún se encuentran en desarrollo y perfeccionamiento una amplia gama de medios de contraste.⁴⁻⁷

Por último, los MC No Iónicos Dímeros incluyen los agentes Uro-angiográficos como el Iodixanol y Uro-mielo-angiográficos, como el Iotrolán.^{1-3,10}

Los MC también se clasifican en Orgánicos (hidrosolubles) e Inorgánicos (Sulfato de Bario), Yodados (hidrosolubles) y No Yodados (sulfato de bario). Los medios de contraste Triyodados por su Composición Química se clasifican en Acetrizoatos (1950, Urokon y Vasurix), Diatrizoatos (1953, Hypaque y Urografín, 1958, Unipaque y Miokon, todos ellos descontinuados), Metrizoatos (1962, Isopaque), Yodotalamatos (1962,

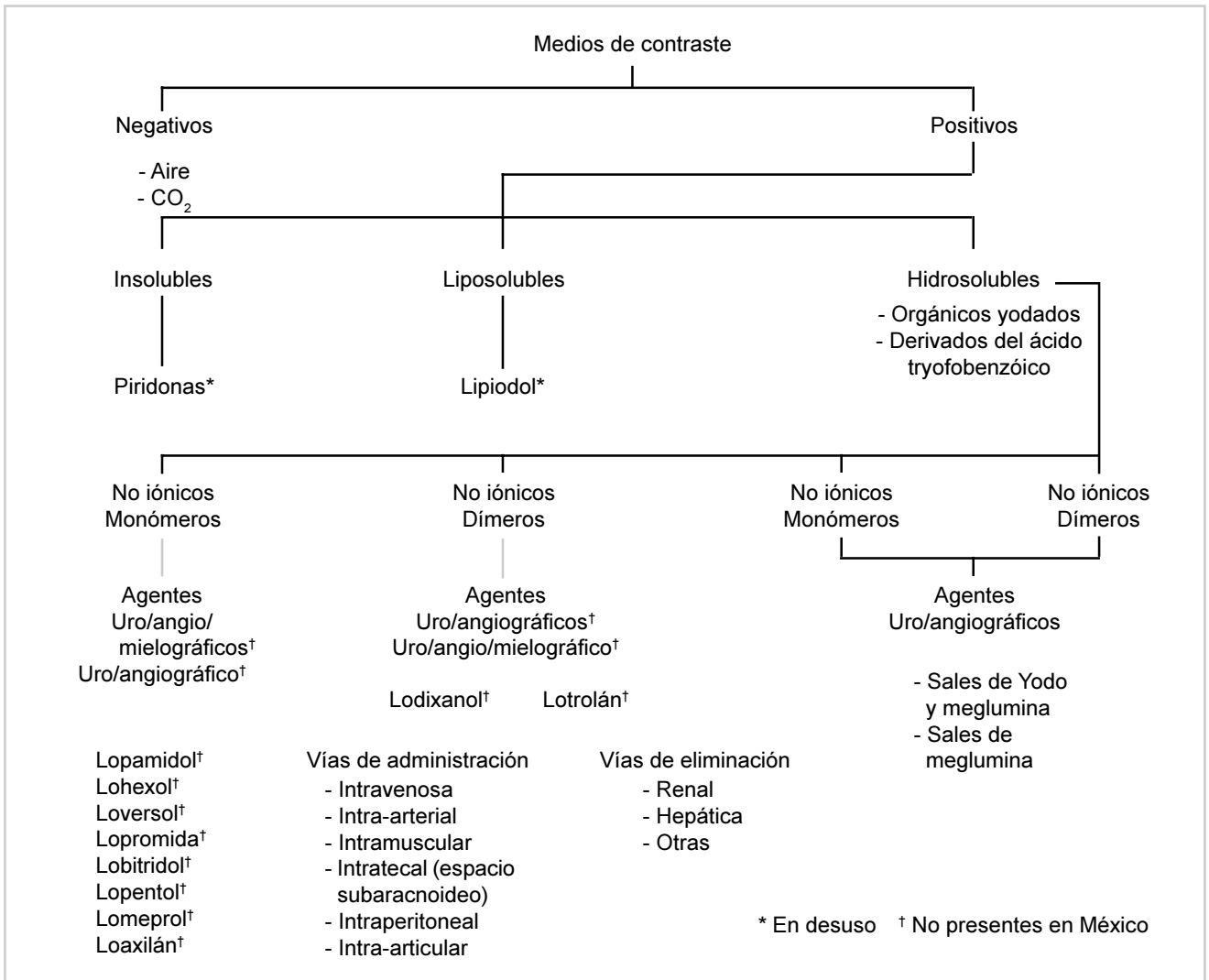


Figura 1. Clasificación de los medios de contraste iodados en imagen.







Tipo de componente		Partículas solvatadas	Partículas en solución	Tipo de M de C
 Anión Cation	Solvente		2	
 M de C Anión Ka M de C Anión Meg	Agua		2	Medio de contraste monómero iónico
 M de C no iónico	Agua		1	

Figura 2. Proceso de disociación de los medios de contraste.

Conray), lodamidatos (1965, Uromirón, descontinua-do), loxitalamatos (1972, Telebrix y Vasobrix).

Los MC Intravasculares asimismo se pueden clasificar por su vía de administración en intravenosos, intrarteriales, intramusculares, intratecales (espacio subaracnoideo,) Intracavitarios (fistulografía), intraperitoneales, etc.

Por su vía de eliminación se clasifican principalmente en renal y hepato-biliar, existiendo otras vías de eliminación (Figura 1).

Por su vía de acción se clasifican en agentes colegráficos (actualmente en desuso), uroangiográficos, mielográficos y de acuerdo al tipo de estudio en Yodados (estudios de radiología convencional [urografía], tomografía computarizada, angiografía, etc.) y No Yodados (ej: Bario para serie esófago-gas-

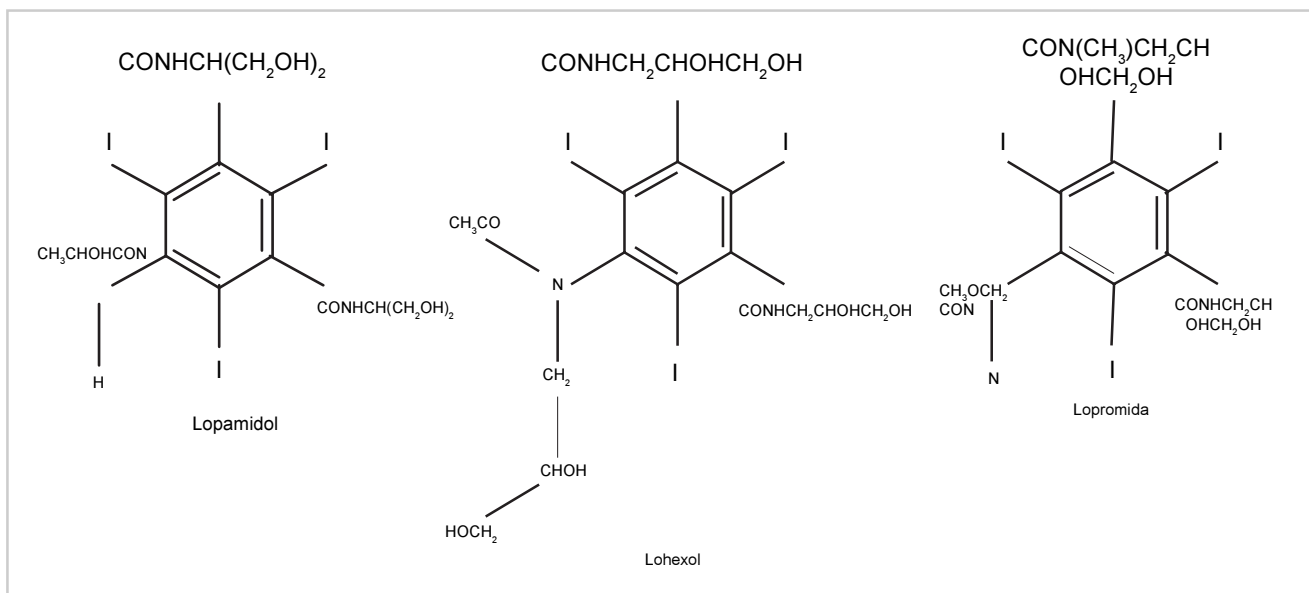


Figura 3. Estructura de monómeros no iónicos: lopamidol, lohexol y lopromida.

tro-duodenal, colon por enema), Ecorrealzadores (ultrasonido), Paramagnéticos (Resonancia Magnética) y por su Osmolalidad en relación a la del plasma (290-300 mosm) en Hiperosmolares (MC Iónicos), Hipo-osmolares (MC No Iónicos) y por último MC Iso-osmolares. En este trabajo sólo hablaremos de los MC Intravasculares Yodados.⁴⁻⁷

Desarrollo de los medios de contraste intravasculares

La historia de los MC se inició al descubrirse que el yoduro de sodio (NaI) era capaz de absorber los rayos X. En 1930, en Berlín, Alemania se desarrolló un compuesto monoyodado, denominado Uroselectan (Schering) y dos años después en 1932 fue creado el Uroselectan B, con dos átomos de yodo (compuesto diyodado) que mejoró considerablemente la opacificación y la tolerancia del paciente, principiando así la era de los compuestos diyodados, que mantuvieron una validez diagnóstica por más de dos décadas, porque proporcionaban urogramas aceptables, pero sin evitar las reacciones por intolerancia.^{18,19}

El Acetrisoato Sódico (Urokón) lo desarrolló Wallingford en 1950, en St. Louis Missouri, E.U. Fue el primer compuesto Triyodado, en virtud de sus tres átomos de yodo, pero exhibía dos inconvenientes: una intensa lipofilia y una gran afinidad por las proteínas. En 1954 se desarrolló paralelamente el Amidotrisoato (Urografin) y el Diatrisoato por Hoppe.

En 1962 apareció el Iodotalamato, desarrollado también por Wallingford (MC Iónico Hiperosmolar).¹⁸⁻²²

El Yodo

El yodo como elemento no metálico se encuentra en la tabla periódica con el número atómico 53 y masa atómica de 126,9045.²³

El contenido de yodo en los medios de contraste intravasculares, es el responsable de la opacificación, ya que la concentración del mismo influye en la calidad de la imagen.

La mayor concentración de yodo en compuestos no iónicos actualmente en uso es de 370 mg l /mL en nuestro país. El contenido de yodo molecular de estos agentes es 46% (lohexol e Iopentol), 47% (Ioversol), 48% (Iopromida) y 49% (Iopamidol). Una diferencia de 1% en el contenido de yodo es equivalente a aproximadamente 5 g por mol de sustancia. Esto significa que para una dosis idéntica de yodo de 100 mL de un medio de contraste que contiene 370 mg l/mL, una inyección de Iopromida requiere 3 g menos de sustancia que el lohexol para lograr un contraste idéntico.²⁴

Benceno como estructura básica

El Benceno, dentro de sus seis posibilidades de unión para la variación molecular, constituye una estructura básica especialmente adecuada para los MC; su contenido en yodo influye sobre la calidad de la imagen, el grupo ácido o carboxilo (COOH) influye sobre los parámetros electrofisiológicos, presión osmótica e hidrofilia, el radical 3 influye sobre la toxicidad, comportamiento osmótico, tolerancia e hidrofilia y el radical 5 sobre la vía de eliminación renal específica e hidrofilia (Figura 4).

La reacción de los MC, con las bases hidroxisódica o metilglucosamina, conduce a la formación de las sa-

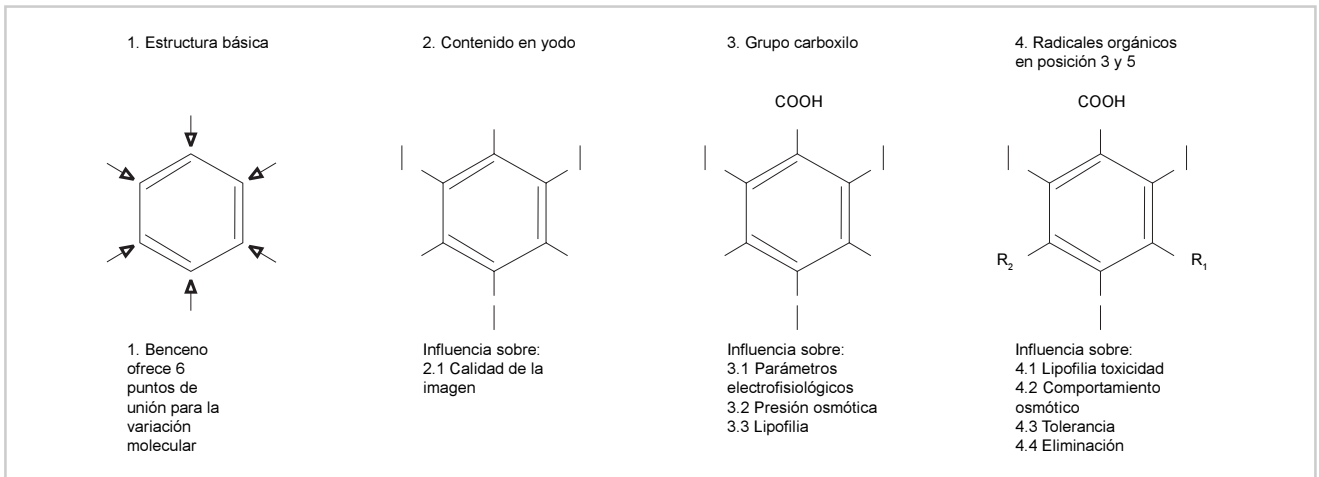


Figura 4. Variaciones moleculares de los medios de contraste.

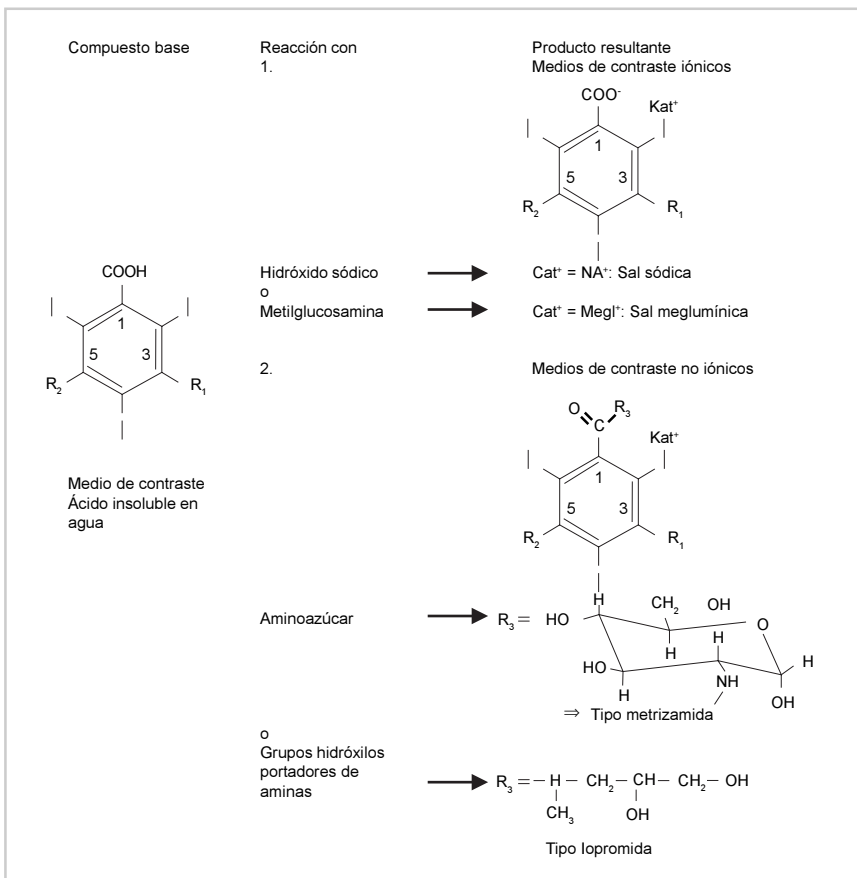


Figura 5. Solubilidad de los medios de contraste.

les sódicas o meglumínicas y en solución acuosa estas sales se disocian en un anión (-) que es responsable del contraste y un catión (+), por lo que a estos medios se les llama iónicos. Estas partículas eléctricamente cargadas poseen influencia sobre los procesos electrofisiológicos del organismo, que son causa de una serie de efectos secundarios sobre el SNC y periférico,

así como en el corazón; efectos de los que por carecer de carga eléctrica están exentos los MC No Iónicos.^{25,26}

Al unirse el grupo ácido o carboxilo (CO-) a una amina se establece una unión amino-ácido entre la amina, que contribuye a la hidrosolubilidad y el ácido del MC, dicha unión no se disocia en agua ni en solución acuosa, el MC se disuelve por lo tanto como una partícula

eléctricamente neutra, constituyendo un MC No Iónico.

Como compuestos Monómeros No Iónicos, el lopamidol y el lohexol fueron los primeros compuestos estables en agua, usados en la práctica clínica. Mediciones de los coeficientes de partición octanol-agua y de la hidrofiliidad mostraron que el lopamidol, lohexol, loversol, lobitridol y lopromida (*Figura 5*) son compuestos más hidrofílicos que los MC Convencionales.¹⁸⁻²²

Propiedades físico-químicas

Las propiedades físico-químicas de los MC, como son: su comportamiento en solución, actividad osmótica, viscosidad, lipofilia o hidrofilia y Ph, ejercen influencia sobre la activación del complemento, la inhibición de enzimas, la liberación de histamina y la unión de los MC a las proteínas vehiculizantes, factores que deben considerarse, igual que algunos más, en el momento de evaluar un MC con respecto a sus efectos secundarios.^{21,25-28}

Actividad osmótica

Una gran parte de los efectos secundarios de los MC Iónicos o Hiper-osmolares son la influencia sobre la morfología de los eritrocitos, lesión del endotelio vascular, influencia sobre la barrera hemato-encefálica (BHE), dolor, hemodinamia, hipervolemia, vasodilatación y efecto hipotensivo, aumento de la presión en la circulación pulmonar, bradicardia en cardio-angiografía y efectos en la diuresis, por lo que la tolerancia a las soluciones de MC depende en gran medida de su presión osmótica, por el comportamiento de éstos como solutos (formación de partículas eléctricamente neutras o cargadas).

La presión osmótica de una solución de un MC es responsable de una serie de efectos secundarios (ej: la alteración de la permeabilidad de las membranas biológicas o el dolor). La presión osmótica de una solución depende del número de partículas disueltas y en libre movimiento (moléculas o iones) que se encuentran en ella. Como la presión osmótica depende de la concentración del MC (número de partículas), la actividad osmótica puede reducirse a través de la dilución de la solución del MC y la reducción del número de partículas con la sustitución de MC Iónicos por No Iónicos.²¹

La osmolalidad (referida a la masa del disolvente, mosm/kg agua) y la osmolaridad (referida a la unidad de volumen de solución mosm/L solución) representan medidas de la concentración osmótica activa de una solución. La osmolalidad de la sangre oscila entre 290 y 300 mosm/kg agua, por lo que desde el punto de vista clínico sería deseable disponer de soluciones de MC Isotónicas con la sangre; sin embargo, para obtener imágenes de calidad satisfactoria se precisan de-

terminadas concentraciones de yodo (*Figura 6*) (tomado de Mühlkamp WB, Wagen Knecht J. Schering, Kontrast Mittel; 1990, p. 3-90).

Coeficiente Actividad Osmótica

Es la relación existente entre el número de átomos de yodo y el número de partículas que se encuentran en disolución. Cuanto más bajo es este coeficiente, más elevada es la actividad osmótica de la solución de un MC. Para los Monómeros Iónicos (Amidotrizoato, Ioxitalamato, Iotalamato), con concentración de yodo de 300 mg I /mL y a temperatura de 37 °C, el coeficiente es de 1.5 y la osmolalidad varía entre 1,500 y 1,800 mosm/kg agua, mientras que los monómeros No Iónicos (lopamidol, lohexol, lopromida) tienen un coeficiente de 3 y una osmolalidad de 500-700 mosm/kg agua para la misma concentración de yodo. El Dímero No Iónico Iotrolán muestra un coeficiente de 6 y una osmolalidad de aproximadamente 360 mosm/kg agua y de igual manera el Iodixanol también es un Dímero e Iso-osmolar.^{19,20,26-28}

Viscosidad

Es una medida de la resistencia al flujo; una sustancia muy viscosa es gruesa o pesada y pegajosa. Esta propiedad afecta la facilidad de administración y la tendencia a diluirse en el torrente sanguíneo.

La viscosidad del MC tiene una fuerte relación lineal con la concentración de yodo. La viscosidad es una propiedad física de los MC que se mide en "milipascales" por segundo (mPas) anteriormente se medía en centipoise. La viscosidad depende de varios factores:

- Viscosidad del disolvente, que en los MC es agua.
- Concentración, peso, tamaño y forma de las moléculas de MC.
- Temperatura.

La viscosidad aumenta si:

- Aumenta la concentración de MC (mayor número de partículas).
- Si aumenta el peso y tamaño de las moléculas.
- Si disminuye la temperatura.

Cuando aumenta la temperatura disminuye la viscosidad y es más fácil inyectar el MC, lo cual favorece la disminución de las reacciones adversas. Es recomendable calentar los MC antes de inyectarlos, utilizando las "cajas calentadoras" diseñadas *ex profeso*, debiendo calentarse a la temperatura corporal (37 °C).

A concentraciones de yodo comparables, la viscosidad de las soluciones de MC No Iónicos, monómeros es por lo general más baja que las sales meglumínicas (iónicas), lo que adquiere gran importancia cuando se

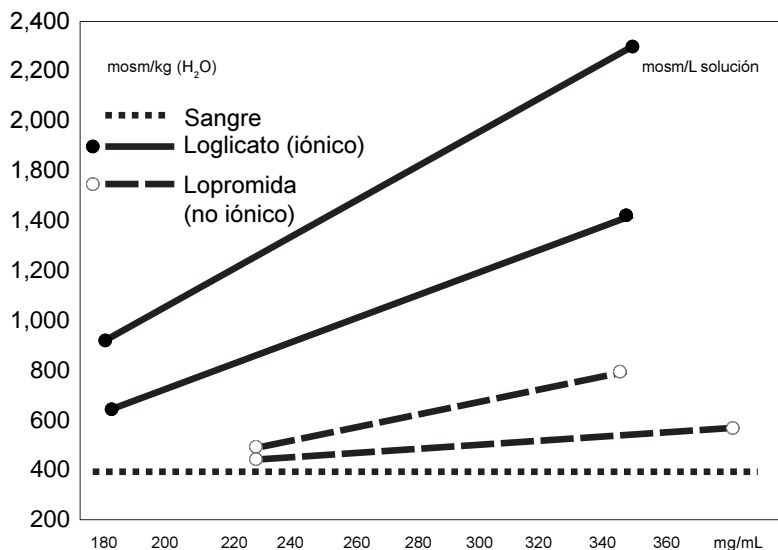


Figura 6. Relación de osmolalidad y osmolaridad en las concentraciones de yodo.

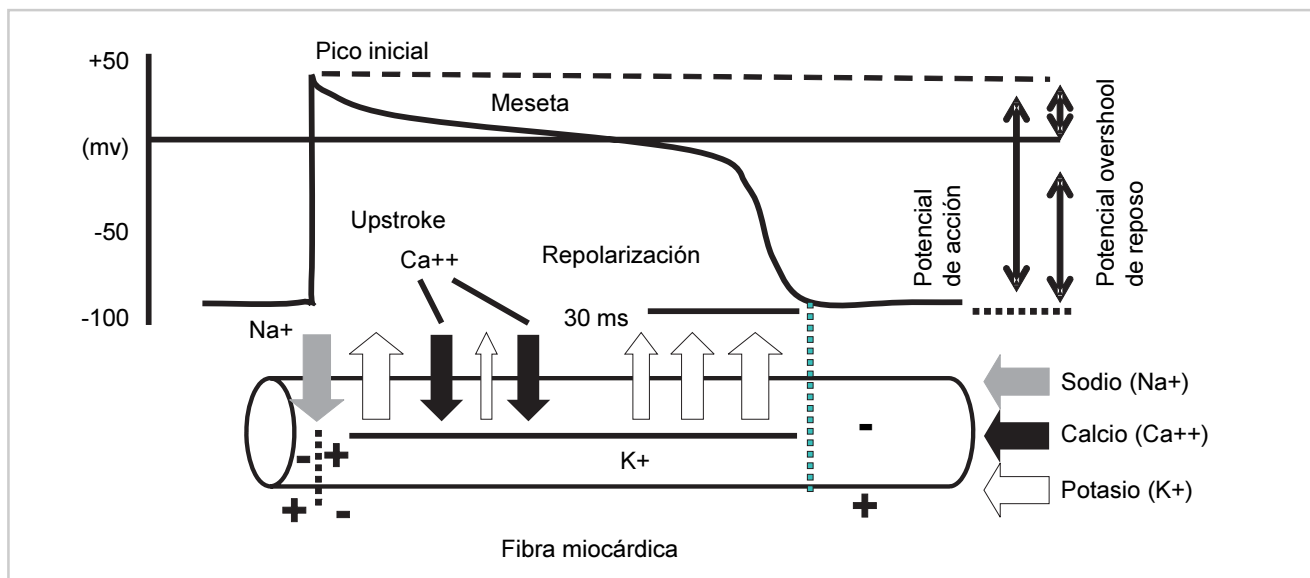


Figura 7. Potencial de acción de una célula del miocardio activo y esquema simplificado de los flujos de los iones. El grosor de las flechas simboliza la intensidad de dichos flujos.

administran infusiones o inyecciones rápidas (Bolos) de MC, porque como se ha mencionado una solución es más difícil de inyectar cuando es mayor su viscosidad.

De esta manera la viscosidad medida por flujo microcapilar determina la facilidad de manejo. Una menor viscosidad es especialmente útil con catéteres delgados y altas velocidades de inyección. La lopromida está entre los medios de contraste con menor viscosidad y el lopentol es el más viscoso de todos los Monómeros No Iónicos, encontrándose el Iotrolán y el Iodixanol, ambos Dímeros, también con mayor viscosidad.^{19,21,29}

Quimiotoxicidad

La quimiotoxicidad está dada por dos propiedades: Lipofílicas e/o Hidrofílicas, y por la Electronegatividad del anillo de Benceno de la molécula del MC.

Tomando en cuenta la variación de los radicales en la posición 3 y 5: por Lipofilia se entiende la tendencia a disolverse con mayor facilidad en grasas o disolventes de carácter graso, que en el agua. Mientras que las sustancias que muestran afinidad por el agua se denominan Hidrofílicas.

La correlación entre la Lipofilia de la molécula del MC y su afinidad por las proteínas, su toxicidad y su capacidad para provocar reacciones generales, es más manifiesta en los MC Iónicos.

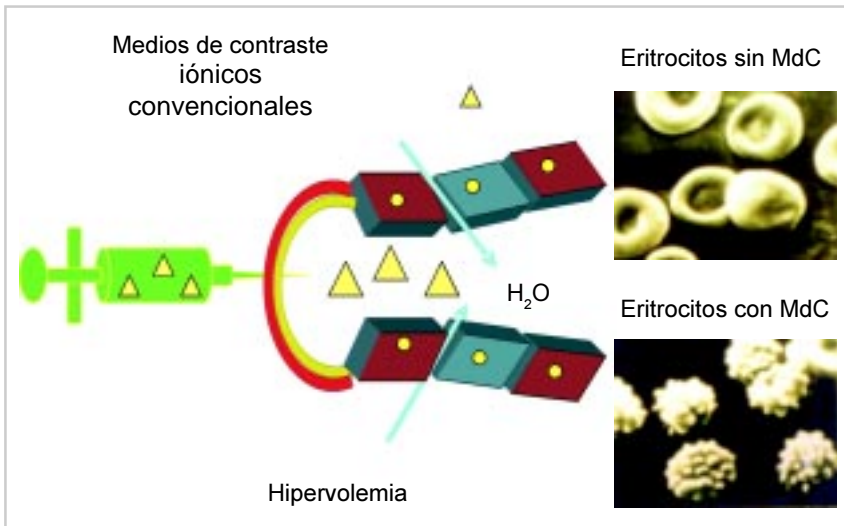


Figura 8. Medios de contraste iónicos convencionales.

Por lo tanto, una elevada Hidrofilia (MC No Iónicos) indica un mínimo enlace proteico, cuanto menor sea el enlace a las proteínas, tanto mejor será la tolerancia al MC, lo que también es válido para la disminución del riesgo de la activación del complemento y la liberación de histamina, ya que ambos son activadores y precursores de las reacciones de tipo pseudoalérgico.^{21,26,30-32}

Efectos sobre la hemodinamia en la aortografía, corazón izquierdo y coronariografía

Los MC Iónicos y No Iónicos se comportan distintamente en solución, los iones a que dan lugar los MC Iónicos o Hiperosmolares tienen influencia sobre la hemodinamia, cuando la inyección del MC se efectúa en la aorta y en el corazón izquierdo.

Influencias que son más pronunciadas cuando la inyección del MC es más selectiva, como es el caso de la coronarioangiografía, porque ejercen un efecto más marcado sobre las funciones del miocardio, alterando el potencial de membrana al provocar un desplazamiento de los electrólitos Sodio, Potasio y Calcio (*Figura 7*) (tomado de Mühlkamp WB, Wagen Knecht J. Schering, Kontrast Mittel; 1990, p. 3-90).

Lo anterior favorece un efecto inotrope negativo que explica la depresión cardíaca inicial, con prolongación de los intervalos QT y ST, produciendo alteraciones de la presión arterial pulmonar y en el volumen plasmático; cambios que encierran especial importancia porque pueden desencadenar una fibrilación ventricular, por lo que el empleo de MC No Iónicos, incluso en la fase aguda del infarto del miocardio, brindan seguridad durante el estudio, lo cual ha sido observado en varias series de pacientes, que van desde 39 a 8,166 procedimientos.^{10,33-42}

Efectos sobre la morfología de los eritrocitos

Los eritrocitos sufren una deformación a consecuencia de la Hiperosmolalidad de las soluciones de MC, por lo que se deshidratan y retraen tomando una forma erizada (equinocito) o bien se retraen (desicocito); cambios que influyen desfavorablemente en la "fluidez" o comportamiento reológico de estas células, al adoptar una formación de pilas de monedas que tiene como consecuencia un aumento adicional de la presión precapilar y una lentificación complementaria del flujo. Estos efectos son menos acusados con los MC No Iónicos.^{21,26,43-49} (*Figura 8*).

Influencia sobre la hemodinamia.

Modificación del volumen de sangre circulante

Posterior a la inyección de medio de contraste se produce un aumento del volumen de sangre circulante (hipervolemia), el cual se debe a la Hiperosmolalidad de los medios de contraste, dando como consecuencia un desplazamiento de agua del espacio extravascular al intravascular y una deshidratación de los eritrocitos, que produce inmediatamente un descenso del valor del hematocrito después de la inyección del medio de contraste. La influencia sobre el volumen de sangre circulante es por lo tanto mayor cuanto más alta es la osmolalidad del medio de contraste²¹ (*Figura 9*).

Influencia sobre la barrera hematoencefálica

La magnitud de la lesión de la BHE depende de la concentración del MC, de la hiperosmolalidad de la solución, de los cambios de viscosidad de la sangre, del tiempo de contacto del MC sobre los vasos cerebrales y de la quimiotoxicidad de la molécula.

Por lo que los aniones de los MC Iónicos influyen sobre la admisión del fósforo en el cerebro, así como

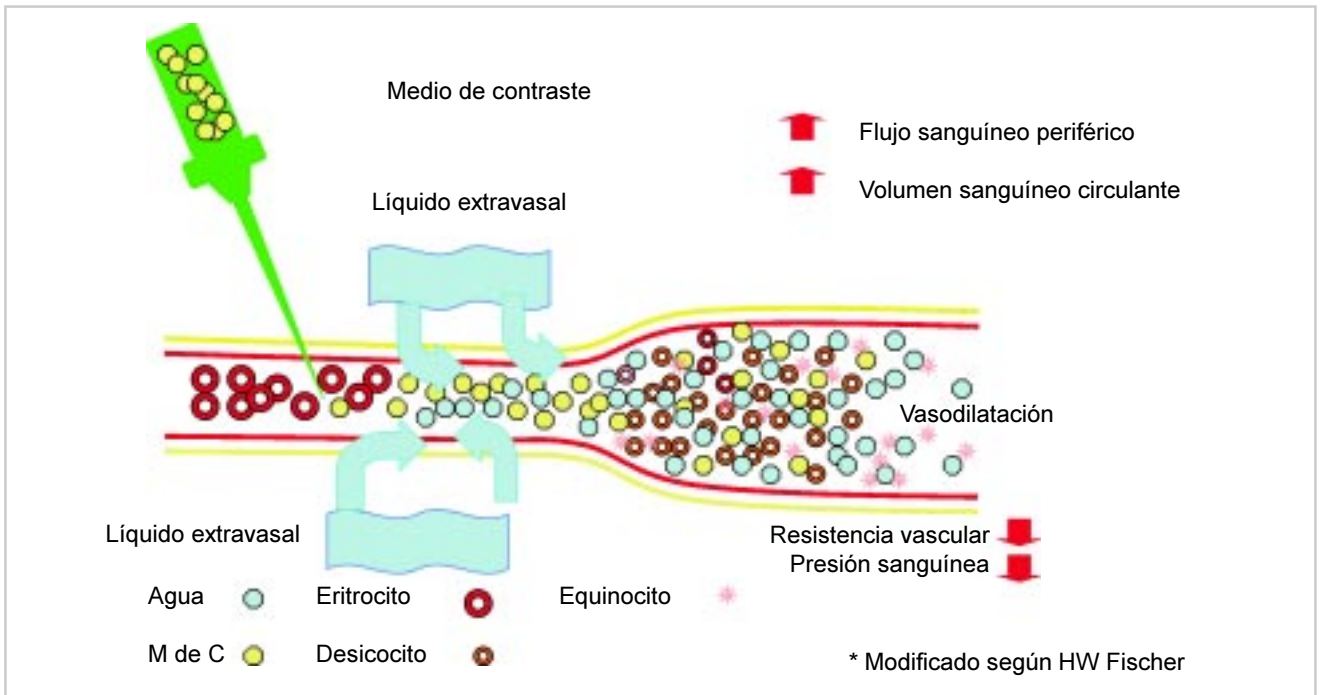


Figura 9. Mecanismo del desplazamiento líquido tras inyección de grandes volúmenes de soluciones de medios de contraste altamente concentradas.

en la micro circulación, mientras que el contenido de sodio, calcio y meglumina poseen una influencia sobre la BHE en cuanto a su permeabilidad, por lo que con base en datos preclínicos, en la angiografía cerebral los MC No Iónicos son mejor tolerados que los MC Iónicos⁵⁰⁻⁵² (Figura 10).

Nefrotoxicidad

Los MC No Iónicos por sus propiedades hidrofílicas no son capaces de traspasar la membrana celular previamente dañada, por lo que no se detecta en el espacio intracelular y no se reabsorben tras la administración oral. Los MC No Iónicos administrados por vía intravenosa se distribuyen rápidamente en el plasma y en el espacio extracelular.

Hasta 30 minutos después de la inyección de la Iopromida, se elimina por vía renal aproximadamente 18% de la dosis; hasta 3 horas después aproximadamente 60% y a las 24 horas 92% ha sido eliminado, siendo similar el mecanismo y el tiempo de eliminación en el resto de los MC No Iónicos.

En cuanto a la eliminación renal, pese a dar una buena opacificación, los MC convencionales siguen presentando una incidencia de reacciones adversas que oscilan entre 5 y 7%, mientras que la disfunción renal aguda, debida al MC, se considera entre un 0 y 42%, en pacientes sin azoemia. La nefrotoxicidad aumenta de 23 a 92% en pacientes con azoemia y diabetes mellitus.^{19,53-56}

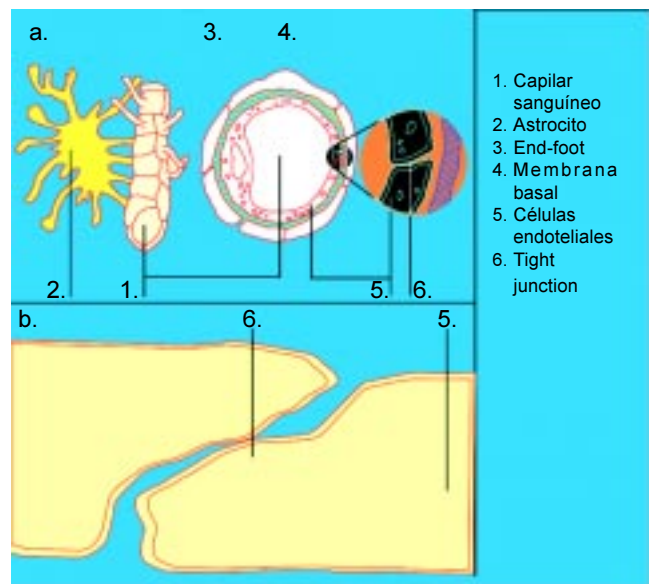


Figura 10. Barrera hematoencefálica.

Reacciones al medio de contraste

Las reacciones a los MC se basan en mecanismos pseudoalérgicos que implican una liberación directa de distintos mediadores, así como procesos activadores de diversos sistemas de las proteínas plasmáticas, entre los que se encuentran la activación del Complejo de Coagulación y Fibrinólisis, activación del Sistema Caliceína-kinina,

efecto directo sobre el SNC (posiblemente también mediante influencias psíquicas) y liberación directa de mediadores vasoactivos como la Histamina.^{45,49}

Las reacciones anafilactoides se presentan después de la administración del MC, pero una verdadera reacción antígeno-anticuerpo no ha sido demostrada con los MC, porque las moléculas del contraste no son consideradas biomateriales verdaderos (consenso de la Conferencia de Sociedades Europeas para materiales biológicos de 1986), pero lo que sí se ha demostrado es la seguridad que brindan los MC No Iónicos, porque en la práctica médica se ha demostrado que presentan tan sólo 3.13% de reacciones adversas (RA) (n = 168,363), contra 12.66% (n = 169,284) de RA por los MC Iónicos hiperosmolares, en 337,647 pacientes sometidos a estudio multicéntrico comparativo en Japón.⁵⁷⁻⁶²

Conclusiones

El camino que han seguido los MC en su desarrollo hacia la completa biocompatibilidad ha sido gracias al cambio de compuestos Iónicos a No Iónicos, porque estos últimos simultáneamente eliminaron la toxicidad inherente de la carga eléctrica y la alta osmolalidad característica de los Monómeros Iónicos.

No existe actualmente ningún medio de contraste completamente inerte y por tanto totalmente biocompatible, pero los MC No Iónicos se acercan a las características de la solución salina fisiológicas. En la actualidad, los MC No Iónicos han demostrado que aun a las dosis altas utilizadas en los procedimientos angiográficos su tolerancia y seguridad sobrepasa a cualquier otro compuesto usado en medicina.

Muchos efectos secundarios tienen mecanismos de acción que son hasta ahora desconocidos. Se emplea el término "quimotoxicidad", que se refiere a cualquier acción farmacológica causada por factores diferentes a la carga eléctrica, osmolalidad o lipofilicidad; no obstante, los factores más importantes siguen siendo la carga eléctrica y la lipofilia con las proteínas del plasma.

Debido a que estos factores están frecuentemente interrelacionados es imposible determinar su importancia relativa. Los efectos de agregar sustancias que aumentan la osmolalidad a preparaciones de baja osmolalidad tendrían que ser probados extensamente. Sin

embargo, aun con este acercamiento, la quimiotoxicidad inherente de nuevos preparados No Iónicos podría traslaparse con los otros dos mecanismos mencionados de tal forma que una clara distinción no sería posible. La Iopromida (No Iónico) es un MC bien tolerado por su osmolalidad y ausencia de carga.

Consideraciones de importancia son las reacciones llamadas "idiosincrásicas" o "semialérgicas" y la tolerancia renal. La incidencia de estos dos efectos secundarios es frecuentemente baja. Su mecanismo de acción no es claro. Ambos pueden ser afectados por procesos multifactoriales y pueden tener diferentes causas, dependiendo de la clase de medio de contraste y la población de pacientes. Ésta puede ser la razón por la que el cambio de sustancias iónicas a no iónicas alivió significativamente la incidencia de reacciones "semialérgicas" y tuvo menor efecto en la tolerancia renal. Sin embargo, debido a la baja incidencia de daño renal, especialmente de falla renal en pacientes con funciones renales normales, cualquier diferencia clínica es probablemente difícil de mostrar.²⁴

Un factor que interviene importantemente en la incidencia de reacciones idiosincrásicas o alergoides (semialérgicas) puede ser el estado psicológico del paciente. Un paciente nervioso o ansioso será más susceptible a efectos secundarios que un paciente tranquilo. Otro factor es el de status de respuesta o no respuesta. Se ha mostrado que la incidencia de efectos secundarios aumenta hasta tres veces si el paciente ha tenido una reacción similar en el pasado. Más allá de un interrogatorio cuidadoso, los estudios preliminares no han mostrado ser de valor predictivo. El tratamiento previo con antihistamínicos, corticosteroides o ambos ha sido aceptado por algunos radiólogos y es usado ampliamente en poblaciones seleccionadas de pacientes. Tomando todas estas medidas, el uso de un medio de contraste No Iónico de baja osmolalidad ha hecho de los procedimientos angiográficos o urográficos o por tomografía computarizada técnicas de relativo bajo riesgo. Esto no excluye la posibilidad de mejoras futuras y deben hacerse todos los esfuerzos por lograrlas.

La Iopromida puede ser considerada un agente universal para todas las exploraciones y procedimientos radiológicas en los cuales es apropiado administrar un MC hidrosoluble yodado No Iónico por vía intravascular.^{2,5,21,24}

Referencias

- Dena EE, Rodríguez NP, Marbez NE, Rivera GH, Ramos SA, Ramírez AJL. Medios de contraste hidrosolubles y tratamiento de reacciones adversas. En: Dena EE, Rodríguez Nava P, Pérez Díaz MA (eds.). *Manual de Técnicas en Radiología e Imagen*. México: Editorial Trillas; 1998, p. 31-52.
- Thomsen HS. Introduction. Low Osmolar, Nonionic contrast agents in perspective. Supplement to Applied Radiology 2002; 7-8.
- Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions. Final report. Low Osmolar, Nonionic contrast agents in perspective. Supplement to Applied Radiology 2002; 26-8.
- Dena EEJ, Rodríguez NP. Medios de contraste intravasculares yodados. En: Uriarte BV, Trejo FC (eds.). *Farmacología Clínica*. México: Editorial Trillas; 2003, p. 1108-14.
- Dena EJ, Rodríguez NP, Ramírez AJL, González de la Cruz J, Carrillo MMA. Medios de Contraste Intravasculares Iónicos vs No-Iónicos. *Rev Mex Radiol* 1993; 47: 113-7.
- Dena EJ, Rodríguez NP. Medios de contraste intravasculares en imagenología: pasado, presente y futuro. Primera parte (I). *Rev Mex Radiol* 1996; 50: 27-34.
- Dena EJ, Rodríguez NP. Medios de contraste intravasculares en imagenología: pasado, presente y futuro. Segunda parte (II). *Rev Mex Radiol* 1996; 50: 27-34.
- Poellinger A, et al. Magnetic resonance coronary angiography: Experimental Results with a Monomer-stabilized, Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particle (VSOP) Blood Pool Contrast Medium. 87th Scientific Assembly and Annual Meeting. RSNA, November 25-30, 2001, p. 518.
- Cardiovascular Imaging. Hope surrounds research on MR blood pool agents. *Diagnostic Imaging America* 2000.
- Welters A, et al. Three-dimensional visualization in staging and diagnosis of urinary bladder cancer using high-resolution MRI. 87th Scientific Assembly and Annual Meeting. RSNA, November 25-30, 2001, p. 180.
- Ross PR. Resonancia Magnética del hígado. Actualidades. XXXVI Curso Anual de Radiología e Imagen. *Anal Radiol e Imagen* 2002; 1:(1): 159-66.
- Sahani DV, Manfredi R, Saini S, Tanabe KK, Zukenberg L, Han PF. Preoperative evaluation of a new hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA for liver lesion detection: Comparison with IOUS and pathology. MRI. 87th Scientific Assembly and Annual Meeting. RSNA, November 25-30, p. 518.
- Port M, Corot C, Raynal I, et al. Physicochemical and biological evaluation of P792, a new monogadolinated MRI blood-pool agent. *Investigative Radiology* 2001; 36(8): 445-54.
- Coosgrove DO, Blomley MJK. Section III Ultrasound agents. Echo-enhancing (Contrast) agents for ultrasound. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG (eds.). *Textbook of Contrast Media*. Isis Medical Media Ltd.; 1999, p. 451-2.
- Levovist. Monografía. Schering Diagnóstico; 1997.
- Gramiak R. The Beginnings of ultrasound contrast. In: Goldberg BB (ed.). *Ultrasound Contrast Agents*. Martin Dunitz Ltd.; 1997, p. 1-8.
- Dena EE, Rodríguez NP, Tanus HJ, Ramos SO, Guardiola AF, Bezauri PR, Pérez-Mendizabal JA, Ponte RR. Principios físicos de ultrasonido y ecorrealizadores. En: Dena EE, Rodríguez NP, Pérez DMA (eds.). *Manual de Técnicas en Radiología e Imagen*. México: Editorial Trillas; 1998, p. 192-5.
- Speck U, Behrends-Steins, Blaszkiewicz P, et al. X-Ray Contrast Media. Overview, use and Pharmaceutical aspects. Springer-Verlag. Berlin: Heidelberg; 1991, p. 1-48.
- Mc Lennan BL, Stolberg HO. Intravascular Contrast Media. Ionic versus Nonionic, Current Status. *Radiol Clin of North Am* 1991; 29(3): 437-54.
- Bais HM, O'Farril CG, Negrete CR. Medios de Contraste Hidrosolubles. *Rev Mex Radiol* 1978; 32(2): 75-92.
- Mühlkamp WB, Wagen Knecht J. Lo esencial sobre ULTRAVIST. Grunleagaen, Fortbildungdo-Reihe, Nedizinische, Schering. *Kontrast Mittel*; 1990, p. 3-90.
- Felix R, Fisher HW, Korman M, et al. Contrast Media from the past to the future. Symposium Berlin, 1987. Fischer HW (ed.). *Historical aspects of Contrast Media Development*. Scheringed, Stuttgart: Thieme; 1987, p. 3-18.
- Mosqueira SR. Tabla periódica de los elementos. 41 reimpr. México: Editorial Patria; 1997.
- Krause W. Preclinical characterization of iopromide. Low Osmolar, Nonionic contrast agents in perspective. Supplement to Applied Radiology 2002; 10-23.
- Grainger RG. Intravascular Contrast Media. The past, the present and the future. *Brit J Radiol* 1982; 55(649): 1-18.
- Eloy R, Corot C, Belleville J. Contrast Media for Angiography, Physicochemical Properties, Physicochemical Properties. *Pharmacokinetics and Biocompatibility*. *Clinical Materials* 1991; 7: 89-197.
- Felix R, Fischer W, Korman M, et al. Contrast Media from the past to the future. Symposium Berlin, 1987. In: Grainger RG (ed.). *Osmolality and osmolality. Related side effects*. Schering de. Stuttgart, NY: Thieme; 1987, p. 25-31.
- Grainger RG. Osmolality of intravascular radiological contrast media. *Brit J Radiol* 1980; 53(632): 739-46.
- Taenzar V, Zieitler E. Contrast media in urography, angiography and computerized tomography. Stuttgart: Thieme, NY; 1982.
- Mutzel W, Winmann J. Chemistry, Psychochemistry and Pharmacology of Know and contrast media for angiography. *Urography and Enhancement* 1983; 2-10.
- Mutzel W, Siefert HM, Speck U. Biochemical-Pharmacology Properties of Iohexol. *Acta Radiol* 1980; 362: 2-10.
- Mutzel W, Speck U. Hemodynamic Responses to Contrast Media. *Invest Radiol* 1970; 5: 424-35.
- Kozuka T, Uchida H, Nihon Schering KK. 6th Ed. (Zoeizai-Yoran) Osaka, Japan; 1988, p. 2-43.
- Weiseneski JA, Gerts EW, Dahigren M, Muslin A. Comparison of low osmolatoly ionic (ioxaglato) versus nonionic (Iopamidol) contrast media in cardiac angiography. *AJ Cardiol* 1989; 63: 489-95.
- Missri J, Jeresaty RM. Ventricular fibrillation during coronary angiography. Reduce incidence with Nonionic contrast media. *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 1990; 19: 4-7.
- Maccarini PR, Benenari PM, Bellinti G, Piscitelli G. Coronariografia sinitra con iopamidolo nell infarto miocardioco in fase precoce. *Radiol Med* 1988; 76: 28-32.
- Baudovy Y, Lasry JL, Lagneau P, Abasade PH, De Moulliac MV. Evaluation du risque ischémique myocardique et arithmogène des angiographies numerisees par voie veinuse. A pros d un essai comparatif de ioxaglato et de iopamidol. *J Radiol* 1988; 69(3): 211-6.
- Murdock CHJ, Davis MJE, Ireland MA, et al. Comparison of meglumine sodium diatrizoate, iopamidol and iohexol for coronary angiography and ventriculography. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1990; 19: 179-83.
- Ballerini L, Barbaresi F, Binaghi, et al. Iopamidol in cardioangiographie: A retrospective, multicentre study. Part II. *Pediatric Patients*. *IJ Cardiac Imaging* 1992; 8: 45-52.
- Bashore TM, Davidson CHJ, Mark BD. Iopamidol use in the cardiac catheterization laboratory: a retrospective analysis of 3,313 patients. *Cardio* 1988; 5(3): 6-10.
- Hirsfiel JW, Wieland J, Davis CA, et al. Hemodynamic and electrocardiographic effects of ioversol during cardiac angiography. Comparison with iopamidol and diatrizoate. *Invest Radiol* 1989; 24: 138-44.

42. Saito H, Kimura K, Takayima M, et al. Comparison of ionic and nonionic low osmolar contrast media in coronary arteriography. A crossover study in children. *Invest Radiol* 1988; 24: 910-3.
43. Brismar J, Jacobson BF, Jorulf H. Miscellaneous adverse effects of low-versus high-osmolality contrast media. A Study Revised. *Radiology* 1991; 179: 19-23.
44. Dawson P. Non-ionic contrast agents and coagulation. *Invest Radiol* 1988; 23(2): 310-7.
45. Stormorken H. Effects of the contrast media on the hemostatic and thrombotic mechanism. *Invest Radiol* 1988; 23(2): 318-25.
46. Aspelin P, Schmidin-Schonbein H, Malota H. Do non-ionic contrast media increase red cell aggregation and clot formation? *Invest Radiol* 1988; 23(2): 326-33.
47. Kimball JP, Sansone VJ, Diters LA, Wisel PS. Red blood cell aggregation versus blood clot formation in ionic and non-ionic contrast media. *Invest Radiol* 1988; 23(2): 334-9.
48. Zucker MB, Mauss EA. Erythrocyte aggregation in iohexol and other contrast media. *Invest Radiol* 1988; 23(2): 340-5.
49. Abdes WA. Effects of contrast media on fibrinogen and factor VII. *Invest Radiol* 1988; 23(2): 346-50.
50. Graboieski EF. Effects of contrast media on erythrocytes and platelet interactions with endothelial cell monolayers exposed to flowing blood. *Invest Radiol* 1988; 23(2): 351-8.
51. Lang JH, Lasser EC. Binding of roentgenography contrast media to serum albumin. *Invest Radiol* 1967; 2: 396-400.
52. Plez AM, Fox AJ, Vi-Uela F, Lylyk P. A comparison of iopamidol and iohexol in cerebral angiography. *AJ Am Neuroradiol* 1988; 9(6): 1163-6.
53. Smaltino F, Gambardela A, Meoli S, Elefante R. Evaluation comparative de i'ceopamidol (b 1500) et de i' iotalamate de methylglucamine (conray 60%) en angiographie cerebrale. Wackenheim noionic contrast media, 1982, Interimages, Luxembur XV Cong. *Radiol. Brusel.* 24, 6, 1, 7, 81. 107-110, 1982.
54. Biasizzo E, Lavaroni A, Fabres NG, et al. L angiographie numérique dans l'étude des tumeurs cérébrales. *Radiologique J Cepur* 1991; 11: 23-33.
55. Murzel W, Langer M, Keysser R. Renal excretion of iopamide and iopamidol after intravenous administration in digital subtraction angiography. Recent developments in nonionic contrast media. Georg Thieme Verlag; 1989, p. 101-4.
56. Loughran CF. Clinical intravenous urography, comparative trial of ioxaglate and iopamidol. *Radiology* 1986; 161: 455-8.
57. Colombaro G, Caresano A, Del Favero C, et al. Urografía con mezzi di contrasto non ionic. *Radiol Med* 1988; 75: 61-4.
58. Cochran ST, Ballar JW, Katzberg RW, et al. Evaluation of iopamidol and diatrizoate in excretory urography, and double blind clinical study. *AJR* 1988; 151: 523-7.
59. Katayama H, Yamaguchi K, Takashima T, et al. Adverse reactions to contrast media. Ionic CM versus non-ionic CM. *Radiology* 1990; 175(3): 625.
60. Mathias K, Seeman W. Clinical trials in adults. *Radiol Med* 1986; 72: 44-6.
61. Longstaff AJ, Hensons JHL. Brochoespasm following intravenous injection of ionic and non-ionic low osmolality contrast media. *Clin Radiol* 1985; 36: 651-3.
62. Hagen B. Systemische und lokale reaktionen bei der beinphlebographie unter besonderer berucksichtigung postphlebographischer komplikationen. *Radiol* 1984; 24: 46-50.
63. Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media, final report. *Australasina Radiol* 1988; 32(4): 426.



La Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, A.C.

Les hace una cordial invitación para visitar su página web

www.smri.org.mx