MEDIOS DE CONTRASTE IODADOS. REVISION: QUIMICA Y FARMACOLOGIA

Aguirrezabal A.V., Grande D., Lacasa C., Sanz A., Yurrebaso M.J.

Palabras clave:
Medios de contraste, Diatrizoato, Iotalamato, Metrizoato, Ioxaglato, Metrizamida, Iohexol, Iopamidol, Química, Efectos adversos, Osmolaridad, Quimiotoxicidad, Viscosidad, Factor psicógeno, Vía de administración.

Resumen:
Debido al alto número de publicaciones sobre contrastes y a la aparición de nuevos agentes de baja osmolaridad, se hace una revisión bibliográfica de los medios de contraste iodados intravasculares y para vía intratecal. Se estudian sus propiedades fisicoquímicas y su toxicidad analizando los factores que intervienen: osmolaridad, quimiotoxicidad, viscosidad, factor psicógeno, vía de administración y situación clínica de los pacientes.

Summary:
Due to the high number of papers about contrast media and the appearance of new low osmolarity contrast agents, a bibliographical review about intravascular iodine contrast media and intrathecal administration is carried out. Their physical-chemical properties are studied analyzing the factors that contribute to their toxicity: osmolarity, chemotoxicity, viscosity, psicogenic factor, route of administration and the patient's clinical situation.

1. GENERALIDADES

Los medios de contraste son agentes de diagnóstico, utilizados para atenuar los rayos X y crear el contraste necesario para visualizar las estructuras de densidades similares del cuerpo sobre radiografías (1,2). Son en la actualidad, salvo el sulfato de bario, compuestos orgánicos iodados cuyo grado de opacidad es directamente proporcional a su contenido en iodo.

Aguirrezabal A.V.- Lcda. en Farmacia. Ftca. Adjunta.
Grande D.- Dr. en Medicina Jefe de Servicio de Radiodiagnóstico.
Lacasa C.- Dra. en Farmacia. Jefe de Servicio de Farmacia.
Sanz A.- Lcdo. en Farmacia. Ftco. Residente II.
Yurrebaso M.J.- Lcda. en Farmacia. Ftca. Adjunta.
Servicio de Farmacia. Hospital Civil de Bilbao. Bilbao.

2. CARACTERISTICAS IDEALES Y COMPOSICION QUIMICA

Las características ideales de un medio de contraste son: efectiva atenuación de los rayos x, baja osmolaridad, viscosidad atenuada, ausencia de toxicidad, estabilidad y bajo costo (1-4).

La viscosidad de un medio de contraste es una medida de su resistencia al desplazamiento (2) y se expresa en unidades centipoise (cP).

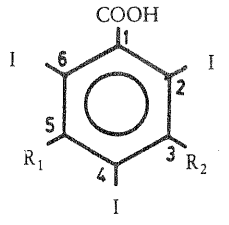
La osmolalidad y osmolaridad son expresiones de la presión osmótica de un fluido y se indican por el número de osmoles de soluto por Kg de agua, o por litro de disolución. Depende directamente del número de particulas en solución e inversamente del peso molecular o tamaño del compuesto.

Los medios de contraste tradicionalmente usados por via intravascular, tienen una elevada osmolaridad. Actualmente se admite que la mayoria de sus efectos adversos resultan de la hipertonicidad de sus soluciones. Asi, se han buscado medios de contraste de baja osmolaridad.

a. Contrastes iónicos: monoméricos y diméricos

Los contrastes yodados iónicos monoméricos (acetrizoato, iotalamato, metrizoato) son los agentes de contraste tradicionales. Son principalmente sales de sodio, meglumina y combinaciones de sodio-meglumina de un derivado yodado del ácido benzoico. (Figura 1). El porcentaje y la proporción

Fig. 1.- Estructura de los contrastes iodados iónicos monoméricos.



2, 4, 6 Triiodobenzoico.

de estas sales en solución, dependerá de las indicaciones radiológicas del medio.

r. = 3:2

Compuesto	R1	R2
Acetrizoato	— H	— NHCOCH3
Diatrizoato	— NHCOCH3	— NHCOCH3
Iotalamato	— CONHCH3	— NHCOCH3
Metrizoato	— NCH3COCH3	— NHCOCH3

Cuando este tipo de medio de contraste se administra, la molécula se disocia en un anióncon tres átomos de iodo y un catión no radiopaco (1, 3, 5, 6, 8). Por tanto habrá 3 átomos de iodo y 2 iones en solución, lo que se expresa como ratio 3:2 ó (1.5).

—Diméricos.

Posteriormente se desarrollaron los contrastes iónicos diméricos. El primero fue el Iocarmato (dímero del ácido iotalámico), de ratio 6:3 ó 2, pues tiene 6 átomos de iodo por molécula y se disocia en 3 iones: 1 anión y 2 cationes (4, 5, 7). (Figura 2).

La iodipamida también representa esta clase de agentes de contraste (1) aunque se utiliza para colecistografía, debido a su eliminación biliar. La eliminación biliar se produce por su alto grado de unión a las proteinas plasmáticas, (8) necesario para que el contraste pase a la circulación hepática y sea eliminado en mayor proporción en la bilis. Esto es debido (8) a la ausencia de sustituciones en 3 y 5 (figura 2).

Por último se desarrolló un dímero monoionizado: el Ioxaglato. Tiene 6 atomos de iodo por molécula y se disocia en 2 iones (3-9). Su ratio es 6:2 ó 3.

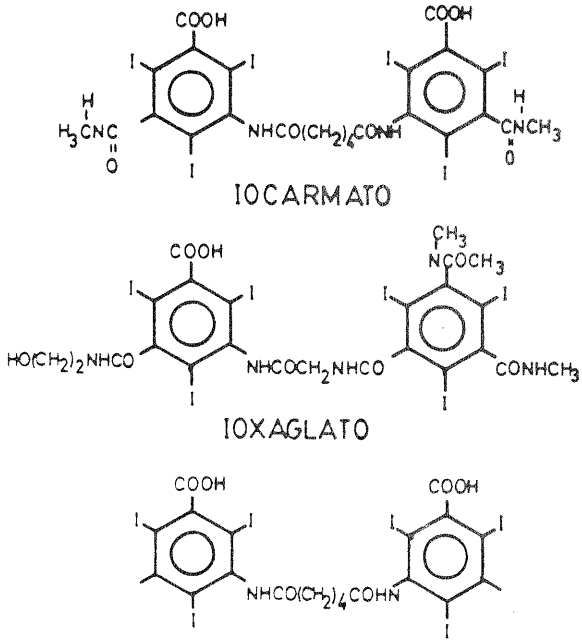


Fig.- 2.

Se alcanza teoricamente una reducción del 50% de la osmolaridad, para una concentración dada de iodo (figura 2).

b. Contrastes no iónicos.

Paralelamente Almen (1, 3, 5 - 8) sugirió el preparar un compuesto no iónico, reemplazando el grupo carboxílico del anillo de benceno triyodado de un medio de contraste iónico por un grupo no iónico, como por ejemplo el grupo amida. Asi la metrizamida (figura 3) es la primera de una nueva generación de contrastes no iónicos de baja osmolaridad. Ofrecen al igual que el ioxaglato de meglumina y sodio beneficios significativos en el confort y la seguridad del paciente. Sin embargo la metrizamida tiene un elevado costo de producción y una baja estabilidad, ya que requiere estar liofilizado, lo que ha llevado a que su uso esté restringido a procedimientos especiales como mielografía.

Así se han desarrollado medios de contraste no iónicos estables en solución acuosa y se intenta que sus precios permitan su uso general en mielografía,

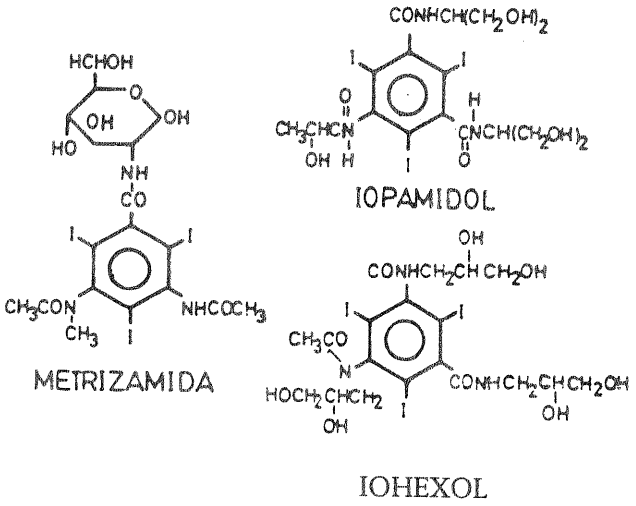


Fig.- 3.

urografía y angiografía: iohexol, iopamidol, iopromida (figura 3). Todos ellos tienen 3 átomos de iodo por molécula y como no se ionizan su ratio es 3:1 ó 3 (1, 3 - 9).

En la tabla 1 se expresa el contenido en iodo y la osmolalidad u osmolaridad de distintos contrastes. Se observa una reducción en éste valor con los medios de baja osmolaridad: iohexol, iopamidol e ioxaglato, mayor del 50% frente a los contrastes tradicionales (3, 4, 6, 8, 9), porque hay una agregación significativa en solución de las grandes moléculas, que da lugar a un mayor peso molecular efectivo y se produce una menor osmolaridad efectiva (casi 1/3 valor), para una concentración dada de iodo.

TABLA I

CONTENIDO EN IODO Y OSMOLARIDAD DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE

Compuesto	Contenido en iodo mg/mL	Osmolaridad u Osmolalidad mOsm/L	mOsm/Kg H2O
Medios Iónicos Convencionales			
Diatrizoato de meglumina			
(Uro-Angiografin) (R)	306		1530 mOsm/Kg H2O
(Radialar) (R)	280		1247 mOsm/L
Diatrizoato de meglumina y sodio			
(Urografin 76%) (R)	370		2100 mOsm/Kg H2O
(Urografin 60%) (R)	292		1490 mOsm/Kg H2O
(Pielograf) (R)	360		1507 mOsm/L
(Trazograf) (R)	334		1480 mOsm/L
Diatrizoato de meglumina, sodio y calcio			
(Plenigraf) (R)	165		732 mOsm/L
Metrizoato de meglumina			
(Nitigraf) (R)	280		1247 mOsm/L
Metrizoato de meglumina, sodio, calcio			
(Angiocontrast) (R)	370		1630 mOsm/L
Iotalamato de meglumina			
(Sombril-60) (R)	282		1410 mOsm/Kg H2O
(Sombril-30) (R)	142.5		705 mOsm/Kg H2O
Medios de baja osmolaridad			
Ioxaglato de sodio y meglumina			
(Hexabrix) (R)	320		620 mOsm/Kg H2O
Metrizamida			
(Amipaque) (R)	170		300 mOsm/Kg H2O
	280		430 mOsm/Kg H2O
	300		465 mOsm/Kg H2O
Iohexol			
(Omnitrast) (R)	240		500 mOsm/Kg H2O
Omnigraf) (R)	300		690 mOsm/Kg H2O
	350		880 mOsm/Kg H2O
Iopamidol	200		413 mOsm/Kg H2O
	280		570 mOsm/Kg H2O
	300		616 mOsm/Kg H2O
Iopramida	320		670 mOsm/Kg H2O

* Adaptado de información Laboratorios fabricantes y Referencias 1, 3, 7, 16, 19

3. TOXICIDAD

El análisis de la toxicidad de los medios de contraste revela una variedad de síntomas (1 -6, 8, 10 - 13) que se observan en la tabla 2, sin que haya una teoria única que explique todos.

TABLA II

Efectos adversos de los agentes de contraste iodados

	Efectos	
Estornudos	hemodinamicos	...Hipervolemia Hipotension
Tos		Vasodilatación
Brocoespasmo		Bradicardia y taquicardia
Edema laringeo		Arritmias cardiacas
Disnea		Fibrilación ventricular
Urticaria		Cambios ECG
Prurito	Riñón	.....Alteración Función Renal
Nauseas	S.N.C.	.....Ansiedad Confusión
Cianosis		Dolor de cabeza
Taquicardia		Convulsiones
Hipotensión	Efectos	Neurotoxicidad
Colapso vasomotor	locales	.....Dolor, Tromboflebitis
		Quemazón, Calor
		Pinchazos
	Otros	.....Náuseas, Salivación
		Sabor metálico
		Calor generalizado

* Fuente: Modificado de referencias - 1,2,3,4,5,6,8,10,11,12,13

Incidencia y Severidad

Las reacciones adversas pueden clasificarse según su severidad en: leves, moderadas, severas y fatales (muerte) (2,6).

Las reacciones leves son aquéllas que no ponen en peligro la vida, son de corta duración y no requieren tratamiento. Incluyen por ejemplo náuseas, dolor de cabeza y mareos. Se producen en el 3-8% de las inyecciones intravasculares de los medios de contraste iónicos tradicionales (2, 6).

Las reacciones moderadas son normalmente de mayor duración y requieren tratamiento terapéutico. Incluyen entre otras, hipotensión transitoria y broncoespasmo. Su frecuencia es del 1 a 2% de los pacientes recibiendo medios iónicos via intravascular.

La incidencia de reacciones severas tales como hipotensión severa, arritmias cardiacas, paro cardiaco, edema pulmonar o laringeo y convulsiones se

estima del 0.01-0.1% de los pacientes que reciben agentes de contraste. La frecuencia de muerte recogida de la administración intravascular de medios de contraste iónicos varia del 0.0025% al 0.01% (2, 6).

Los resultados obtenidos con el uso de medios de baja osmolaridad indican, como se describirá posteriormente, menos aparición de reacciones adversas. Incluso algunos autores (6) señalan una reducción mayor del 50%. Sin embargo se necesitan estudios posteriores y más controlados para confirmar esto. Se debe tener en cuenta en estos estudios que con frecuencia los nuevos agentes son usados en pacientes de alto riesgo. Otros factores como: dosis, via y velocidad de administración de un contraste influyen en la incidencia de reacciones adversas.

La toxicidad de un medio de contraste puede ser prevenida en algunos casos. Así se sabe que la alteración de la función renal es más frecuente en pacientes deshidratados, y por tanto se debe tener cuidado en la restricción de agua antes de administrar un contraste, a los pacientes con insuficiencia renal o con mieloma (2, 10, 11). También es importante cuando existen vómitos, no administrar medicamentos que puedan disminuir el umbral de convulsiones, como las fenotiacinas, y si se realiza una mielografia, mantener al paciente en la posición correcta (10, 11).

REACCIONES ADVERSAS: TIPOS Y FACTORES INFLUYENTES

a. Reacciones alérgicas, anafilácticas, anafilactoides y reacciones idiosincráticas.

Estas reacciones no son dosis dependientes y no son predecibles por los test de sensibilidad, ya que han ocurrido reacciones severas o fatales con una dosis de prueba o con la dosis total en pacientes que no han reaccionado a la dosis de prueba (2, 3, 4, 10, 11).

Las causas de estas reacciones son desconocidas, aunque en la literatura se han discutido diversas hipótesis sobre su desarrollo y causas (2, 4, 6, 8, 12, 14) y que pueden subdividirse en:

—Liberación de sustancias vasoactivas, tales como histamina, serotonina, kalicreina y otros.

—Activación de la cascada del complemento, la coagulación y la fibrinolisis.

—Reacciones Antigeno-Anticuerpo.

—Factores psicógenos, que influyen en la activación de la porción límbica del S.N.C. con liberación de mediadores.

En principio no hay razón para esperar que haya alguna variación en la incidencia con los distintos contrastes y sólo el tiempo dirá si los nuevos agentes: Ioxaglato, Iohexol, Iopamidol, etc., están asociados con menores reacciones de este tipo (3, 8, 9, 12).

Sin embargo algunos autores han visto in vitro una menor liberación de histamina y una menor activación del complemento con los nuevos agentes, (3, 5, 8, 9, 12) indicando que su uso puede disminuir la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con reacciones previas a contrastes. Dawson (9) muestra que la liberación de histamina in vitro de basófilos humanos no alérgicos, ni atópicos, es menor con los nuevos contrastes: iohexol, iopamidol y ioxaglato que con los agentes convencionales, siendo principalmente esta liberación una manifestación de su quimiotoxicidad (5, 8, 9), que parece asi mismo un factor importante en la liberación del complemento (9, 12, 15). Gonsette R.E. (15) estudió la liberación de complemento con cinco medios de contraste en seis series de doce pacientes, encontrando un orden decreciente de ioxaglico, metrizamida y iopamidol. Los ácidos metrizoico y ioxitalamico no provocaron ninguna deplección del complemento. No pudo obtener una correlación definitiva entre osmolaridad, formulación química, unión a proteinas y sintomatología clínica ya que en el único paciente que desarrolló urticaria, no se observó deplección del sistema del complemento. Se desprende de esto que es necesario una correlación entre los resultados in vitro y las manifestaciones clínicas.

Dawson (8, 9) asocia sin embargo el menor daño sobre el endotelio de las células que producen los nuevos agentes por su menor osmolaridad y diferente quimiotoxicidad, con una mayor incidencia de reacciones idiosincráticas, y otros autores (3, 5, 6) están de acuerdo.

b. Quimiotoxicidad

La suma total de los efectos adversos de un contraste, excluyendo los debidos a la hiperosmolaridad de sus soluciones que luego veremos, se define como su quimiotoxicidad.

Las soluciones hipertónicas de glucosa, ClNa y manitol producen efectos similares que los medios de contraste iónicos (7) de osmolaridad equivalente sobre la barrera hematoencefálica, aunque menos pronunciados. De acuerdo a esto, el efecto sobre la BHE y la toxicidad no puede ser explicado por una acción osmótica sólo; el contraste tiene también una acción quimiotóxica (6, 7). Una experiencia que pone de manifiesto la quimiotoxicidad de los medios de contraste de baja osmolaridad, es que producen mayor vasodilatación que una solución equiosmolar de cloruro sódico (3, 5, 16), lo que verifica que la osmolaridad no es el único factor que interviene. De igual manera el iohexol, de mayor osmolaridad que el ioxaglato, produce menor vasodilatación y rubor subjetivo que éste (9).

No hay prácticamente diferencias en la toxicidad (2, 4, 7 - 10, 17) de los medios iónicos convencionales (diatrizoato, iotalamato, metrizoato), aunque parece que el iotalamato tiene menor neurotoxicidad.

Entre medios de baja osmolaridad se ha visto que el iohexol y el iopamidol (16, 18, 19) tienen menos neurotoxicidad que la metrizamida y menor aún que el ioxaglato, aunque no parece que haya diferencias significativas en la tolerancia del ioxaglato en angiografía cerebral respecto de los medios no iónicos (16, 19, 20). Su toxicidad es mucho mayor sin embargo, por via intratecal como luego veremos.

Los nuevos medios de contraste no iónicos y el ioxaglato tienen menor quimiotoxicidad que los contrastes convencionales (3, 6 - 9, 16, 21).

La capacidad de unión a las proteinas y los efectos inhibitorios de los medios de contraste sobre sistemas enzimáticos podrían explicar la toxicidad de estos agentes (9, 12).

La dosis letal 50 de los agentes de contraste en animales (5, 16, 22) nos da una idea general de su toxicidad, ya que hay similares efectos adversos en animales y en el hombre. Los valores (5, 6, 9, 18) aparecen en la tabla 3.

TABLA III

Valores de DL50 aguda intravenosa de contrastes en ratas

Medio de contraste		DL50 gI/Kg
Agentes iónicos	r. : 1.5	7 a 8
Ioxaglato	r. : 3	10.2 a 13.5
Metrizamida	r. : 3	18.1
Iopamidol	r. : 3	21.8 a 22.1
Iohexol	r. : 3	24.2 a 24.3

* Referencias: 5, 6, 18.

Según la tabla 3 los valores de DL50 de los contrastes de ratio 3 son dos veces mayores que los de ratio 1.5, lo que puede ser debido en parte a su menor osmolaridad (5, 6, 9, 16). Algunos autores argumentan, sin embargo, en contra de la elección de un contraste por su toxicidad aguda intravenosa, ya que algunos pacientes han muerto en shock anafiláctico, al recibir una dosis test de 1 mL de contraste que es equivalente a 4 mg I/Kg peso, con lo cual la DL50 en ratas de los agentes de contraste iónicos es cerca de 2000 veces mayor que la dosis letal del hombre en shock anafiláctico. Esto supone una falsa seguridad para los medios de ratio 3. Otras teorias opuestas, opinan que esto es falso, ya que asume el shock anafiláctico como el mayor problema y que su frecuencia es la misma para todos los contrastes, lo que puede ser incorrecto.

Parece que hay una correlación entre la capacidad de los contrastes de unirse a las proteinas y su toxicidad sistémica (8, 9, 12). Con la excepción de los agentes colangiográficos, la capacidad de unión a las proteinas es pequeña, siendo esta la razón de que sean eliminados por el riñón. Hay un orden decreciente (9): Iotalamato-Ioxaglato-Iopamidol-Iohexol, ocupando el ioxaglato una posición intermedia entre los agentes convencionales y los no iónicos.

Hace algunos años, se propuso una teoria sobre la posible unión de los contrastes a la mucoproteina urinaria de Tamm-Horsfall (9), formando un gel, con la consiguiente nefropatía obstructiva, por lo que se temía que los nuevos agentes al alcanzar concentraciones urinarias significativamente mayores, podrían representar un mayor riesgo en este sentido. Sin embargo no ha sido posible obtener la formación de gel descrita a pH adecuado, salvo para los agentes biliares.

La inhibición de algunos sistemas enzimáticos (6, 9, 12, 18, 21) y en particular la acetilcolinesterasa (9) se piensa que da lugar a una prolongada actividad colinérgica, que podría explicar efectos adversos como urticaria, rubor, broncoespasmo y molestias abdominales. In vitro la ioglicamida, agente biliar que se une en una elevada proporción a las proteinas plasmáticas tiene el mayor efecto; los agentes no iónicos el menor efecto y el ioxaglato un efecto intermedio entre estos y los agentes iónicos.

La composición catiónica de un medio de contraste iónico es de suma importancia (2, 4, 8, 10, 11, 17, 23 - 26). Ver tabla 4. Una sobrecarga de sodio es una amenaza para un grupo de pacientes: los de pequeña reserva cardiaca, fallo renal o hepático con ascitis y en niños (17).

Altas concentraciones de sodio son además más tóxicas para el cerebro y el miocardio y causan más vasodilatación periférica que la meglumina en angiografía (2, 4, 7, 10, 11, 17, 26).

La composición catiónica y por tanto los contrastes iónicos que se prefieren en angiografía coronaria, cerebral y periférica son diferentes.

Así en procedimientos cardíacos como arteriografía coronaria, no se deben utilizar contrastes iónicos sin una pequeña cantidad de sodio (2, 10, 17), para evitar un aumento en la incidencia de fibrilación ventricular. La concentración exacta de sodio requerida en un medio iónico para angiografía coronaria no ha sido determinada, aunque es obvio que concentraciones muy bajas y altas aumentarán la incidencia de cardiotoxicidad. Parece que concentraciones fisiológicas de sodio (3.54 mg Na^+/mL = 15.4 mEq Na^+/100 mL) en un contraste iónico con una combinación de sal meglumínica-sódica, es lo más apropiado (2). La meglumina confiere alguna protección contra los efectos cardiotóxicos si se utilizan concentraciones apropiadas de ambos cationes (2, 17), por lo que son adecuadas en angiocardiografia combinaciones de sal meglumínica y sódica en relación 6.6:1 (2, 10). Asi mismo el ioxaglato de sodio y meglumina (Hexabrix) (R) parece que tiene un correcto balance catiónico por su baja toxicidad (17).

Si los medios de contraste se van a utilizar para angiografía cerebral son preferibles sales puras de meglumina, ya que incluso sales con una pequeña cantidad de sodio se ha visto que afectan la barrera hematoencefálica en humanos (2, 4).

TABLA IV
PORCENTAJE DE SALES Y COMPOSICION CATIÓNICA DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE IONICOS

Contraste N. Registrado	% Sales	Meglumina (g/100 mL)	Sodio (mEq/100 mL)	Calcio (mEq/100 mL)
Uro-Angiografin	Diatrizoato meglumina 65%	15.76	—	—
Radialar	Diatrizoato meglumina 60%	14.55	—	—
Urografin 76%	Diatrizoato meglumina 66% Diatrizoato de sodio 10%	16	15.70	—
Urografin 60%	Diatrizoato meglumina 52% Diatrizoato de sodio 8%	12.61	12.58	—
Pielograf	Diatrizoato meglumina 60.75% Diatrizoato de sodio 9.25%	14.73	14.55	—
Trazograf	Diatrizoato meglumina 18.50% Diatrizoato de sodio 41.50%	4.49	65.26	—
Plenigraf	Diatrizoato meglumina 9.10% Diatrizoato de sodio 19.20% Diatrizoato de calcio 1.36%	2.21	30.19	4.16
Nitigraf	Metrizoato meglumina 60%	14.30	—	—
Angiocontrast	Metrizoato meglumina 65.65% Metrizoato de sodio 10.10% Metrizoato de calcio 1.13%	15.65	15.54	3.38
Sombril-60	Iotalamato meglumina 60%	4.55	—	—
Hexabrix	Ioxaglato meglumina 39.30% Ioxaglato de sodio 19.65%	9.52	30.90	—

* Adaptado de información Laboratorio fabricante y Referencia: 11.

Las sales de meglumina producen menos dolor y menos efectos hemodinámicos y cardiovasculares, y se prefieren predominantemente en Angiografía periférica (2, 4, 10), aunque esto es controvertido en procedimientos urográficos (2), dónde se ha demostrado mayor opacificación de la médula renal, cálices y pelvis, utilizando contrastes con sales sódicas que con sales de meglumina. Esto puede ser explicado por el hecho de que los iones de sodio son reabsorbidos en los túbulos renales, mientras que los iones de meglumina no, produciendo un efecto diurético osmótico aumentado o menor reabsorción de agua por los riñones con el ion meglumina, y la consiguiente menor concentración del iodo (2).

Las sales de meglumina han sido asociadas con una mayor incidencia de broncoespasmo que las sales de sodio (2, 8, 17), que puede explicarse por su mayor tendencia a estimular la liberación de histamina de los basófilos y mastocitos (2, 12, 17).

La sustitución parcial de sales de sodio por iones calcio y magnesio reduce la toxicidad de las sales de sodio pero no hasta el bajo nivel de toxicidad de las sales de meglumina (4).

Salvesen (23) demostró que la adición de calcio y magnesio al metrizoato sódico redujo su neurotoxicidad y sus efectos sobre la barrera hematoencefálica. Golman (24) mostró que la adición de pequeñas cantidades de calcio y magnesio a varios medios de contraste no iónicos redujo sus efectos sobre la barrera hematoencefálica.

Por otra parte la adición de calcio iónico (2, 17) puede reducir el efecto cardiodepresor de los medios de contraste, tanto iónicos como no iónicos, disminuyendo los problemas de conducción eléctrica y oponiéndose a la reducción del umbral de fibrilación ventricular. Esto es importante tenerlo en cuenta en angiografia coronaria. La adición de otros iones como magnesio y potasio no tiene ventajas (2).

El calcio es especialmente quelado por edetato disódico presente en las soluciones como un agente buffer, parcialmente ligado por el anión de los medios iónicos convencionales (2, 17, 25, 27) y por agentes estabilizantes como el citrato sódico (2, 25), bicarbonato sódico y el fosfato sódico monobásico (2). Dentro de los medios de baja osmolaridad, el ioxaglato quela más iones calcio, que los agentes no iónicos, aunque en menor cantidad para igual concentración de iodo, que los medios iónicos convencionales (3). "In vitro" se ha visto que la capacidad de ligar iones calcio, disminuye significativamente en los medios de contraste conteniendo edetato cálcico disódico, frente a los medios equivalentes conteniendo edetato disódico y citrato sódico (2). Todos los medios de baja osmolaridad lo contienen, a diferencia de los contrastes iónicos convencionales.

Higgins y colaboradores (28) han demostrado que los medios iónicos tradicionales con los antagonistas del calcio como verapamilo, pueden deprimir el miocardio, no encontrando interacción importante usando agentes no iónicos.

c. Efectos osmolares

Los agentes de contraste convencionales dependiendo de la cantidad de iodo requerida en el examen radiológico (142-370 mg I/mL), están formu-

lados en soluciones que tienen de 3 a 7 veces la osmolalidad del plasma (300 mOsm/Kg). Ver tabla 1. Pequeños volúmenes de liquido inyectados intravenosamente de tan alta osmolalidad tendrán pocos efectos adversos sistémicos, pero frecuentemente se utilizan grandes volúmenes (200-250 mL). También se inyectan pequeños volúmenes (6-10 mL) selectivamente en las arterias alcanzando tejidos críticos como el cerebro, el miocardio o el riñón (2, 4, 7, 8, 9, 16).

Es probable que la gran mayoria de las reacciones a los medios de contraste I.V. sean debidos a la elevada osmolalidad de sus soluciones, que afectan a las células expuestas a ellos produciendo alteraciones hemodinámicas como vasodilatación e hipervolemia, cambios en la morfologia de los eritrocitos y en la permeabilidad vascular, que se detallan a continuación (1 - 6, 8, 9, 16, 17, 21, 25, 26), por lo que los nuevos contrastes de baja osmolalidad, tanto iónicos como no iónicos tienen menos efectos adversos.

—eritrocitos

El líquido tisular que baña cada célula está en equilibrio osmótico con su citoplasma y cualquier cambio significativo en la osmolalidad del tejido extracelular se refleja por un movimiento de líquido para alcanzar el equilibrio osmótico. Así, al administrar un contraste hipertónico el liquido intracelular sale de los eritrocitos por ósmosis y pasa al plasma, con lo que se vuelven más pequeños, deformes y su rigidez aumenta de manera que no pueden flexionarse suficientemente para atravesar los capilares (3, 4, 5, 7, 8, 9, 16, 17, 26) de diámetro inferior en muchos casos (5 mcm - 7.5 mcm). Esto puede producir anoxia tisular y un aumento considerable de la resistencia periférica de la sangre, y es probablemente el mecanismo de aumento de la presión arterial pulmonar durante la angiocardiografía derecha, ya que se produce un aumento efectivo en la resistencia vascular pulmonar (3, 5, 17, 26).

La mayoría de los autores están de acuerdo en que estos efectos adversos sobre los eritrocitos son directamente proporcionales a la osmolalidad del contraste inyectado (3, 5, 9, 17). Los medios de ratio 3 producen menos rigidez de las células rojas que los medios de ratio 1.5.

—endotelio capilar y barrera hematoencefálica

El endotelio capilar está expuesto directamente al contraste inyectado en el torrente sanguíneo. La solución hiperosmolar daña las células y sus uniones (3-8). Lo mismo ocurre en la barrera hematoencefálica, permitiendo potencialmente que sustancias tóxicas tengan acceso a las células cerebrales (2, 3, 4, 7). Así se ha visto que el pronóstico de los pacientes con un infarto cerebral o hemorragia subaracnoidea es peor si han sufrido una angiografia cerebral reciente (19). El efecto sobre la BHE depende también de la quimiotoxicidad del contraste inyectado en las arterias cerebrales (2, 3, 6, 7, 16, 19), así los agentes no iónicos producirán menos daño.

—Efectos hemodinámicos.

Los agentes convencionales producen un rápido y sustancial aumento en el volumen plasmático como consecuencia de su hiperosmolaridad y una vasodilatación local que puede ser generalizada originando una caida de la presión sanguínea acompañada de taquicardia refleja. Además tienen efectos sobre la contractibilidad cardiaca y la electrofisiologia cardiaca que son descritos como cardiotóxicos (3, 6, 16, 17, 21, 29).

La vasodilatación local es una respuesta muy relacionada con la osmoralidad (3-5, 16, 21, 29). La sensación de calor y probablemente de dolor durante la arteriografía es debida principalmente a esta vasodilatación local, que hace las arteriografías: cerebral, braquial y periférica muy desagradables, pudiendo necesitar anestesia general.

Hipervolemia. El aumento del volumen de sangre por la inyección de contraste puede ser de algunas veces el volumen de la solución inyectada, dependiendo de su osmolaridad (4). Así para una urografía puede ser un aumento del 10 al 20% en un minuto (17). La hipervolemia se puede cuantificar por lecturas rápidas de hematocrito que revelan que la salida de líquido desde el compartimento extravascular al intravascular ocurre en segundos después de la inyección, produciendo una caida significativa en su valor.

Inmediatamente después de la inyección hay un aumento relativo de las presiones sistólica y diastólica. La respuesta hipertensiva es de corta duración siendo seguida de hipotensión debida a vasodilatación generalizada, que se produce cuando se inyectan grandes volúmenes de medios de contraste (3, 4, 16, 17, 26, 29), acompañada de aumento de frecuencia cardiaca. Esta hipotensión sistémica puede producir complicaciones clínicas particularmente en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, sobre todo de las arterias coronarias.

d. Viscosidad

Interesa una baja viscosidad para permitir la inyección rápida a través de un circuito de baja resistencia (cateter o aguja) (1-4).

A igual concentración de iodo, la viscosidad de una sal de meglumina de un medio de contraste iónico es mayor que la correspondiente sal de sodio, ya que su peso molecular es mayor. Los nuevos contrastes de baja osmolaridad tiene valores más altos de viscosidad que los contrastes iónicos convencionales. Ver tabla 5.

Se han visto diferencias en tolerancia de los pacientes, por ejemplo a la sensación de calor, entre dos contrastes que se han explicado en parte por su

diferente viscosidad (19), que implica distinta velocidad en la liberación del medio.

Hayward y Dawson (17) observan en coronariografía que la viscosidad puede afectar a la microcirculación coronaria, por lo que interesa que ésta sea baja.

Los problemas de la viscosidad son virtualmente eliminados cuando se calientan las soluciones a 37°C. antes de la inyección (1-3, 26). En la tabla 5 se observan los valores de viscosidad de distintos medios de contraste para una concentración dada de iodo a 20°C y 37°C.

TABLA V
CONTENIDO EN IODO Y VISCOSIDAD DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE

Contraste	Concent. mg/ImL	Viscosidad (cP) 20°C	37°C
Diatrizoato meglumina			
(Uro-Angiografin) (R)	306		5
(Radialar) (R)	282		4.5
Diatrizoato meglumina y sodio			
(Urografin 76%) (R)	370	18.5	8.5
(Urografin 60%) (R)	292		4.5
(Pielograf) (R)	360		7.5
(Trazograf) (R)	334		4.1
Diatrizoato meglumina, sodio y calcio (Plenigraf) (R)	165		1.4
Iotalamato meglumina			
(Sombril-60) (R)	282		4.3
Metrizoato meglumina	300	7.5	4.7
(Nitigraf) (R)	280	7.1	4.5
Metrizoato meglumina, sodio y calcio (Angiocontrast) (R)	370		9.8
Ioxaglato			
(Hexabrix) (R)	320	15.7	7.5
Metrizamida			
(Amipaque) (R)	280	9.7	5.0
	300	12.7	6.2
	370	37.0	16.0
Iohexol			
(Omnitrast) (R)	240	5.6	3.3
(Omnigraf) (R)	300	11.6	6.1
	350	23.3	10.6
Iopramida	320		6.2
Iopamidol	280	7.5	3.8
	300	8.8	4.7
	370	18.0	9.0

* Adaptado de Referencias: 1,3,7,16,17,19, e Información Fabricantes.

e. Factor psicógeno

Lalli (6, 8, 9) ha citado un factor psicógeno como un importante mediador en algunas de las mayores reacciones. La interacción de un paciente ansioso con un médico que también lo está, o un departamento con un elevado nivel de ansiedad, produce gran número de reacciones subjetivas en los pacientes, que responden con aumento de actividad del sistema nervioso autónomo.

De acuerdo con esta teoría, los nuevos contrastes al estar asociados con menos efectos adversos pronunciados producirán menos ansiedad.

f. Via de administración

La via de administración es un factor primordial en la elección de un contraste (2, 3, 4, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 21, 22, 29, 30, 31). Nos hemos referido anteriormente a las diferencias en la composición catiónica de los contrastes según que se utilicen en angiocardiografia o angiografia cerebral por ejemplo. Asi mismo hemos visto en el apartado de quimiotoxicidad la DL50 por via intravascular, sin embargo por via intratecal es mucho menor, debido a sus características especiales (3, 5, 18). Las DL50 de los medios de contraste son 1000 veces menores cuando son introducidos a través de la barrera hematoencefálica, directamente en el fluido cerebroespinal, que cuando se inyectan en la sangre (5). En la tabla 6 se observa la DL50 intratecal para distintos medios de contraste, que es mucho mayor para los medios no iónicos.

TABLA VI
DL50 INTRATECAL

	(mg I/Kg)
Agentes ionicos	224
Ioxaglato meglumina-sodio (Hexabrix) (R)	470
Iohexol (Omnipaque) (R)	1480
Iopamidol	1500

* Referencias: (18).

Existen algunas vias de administración que son especialmente dolorosas, como la arteriografia de las extremidades (3, 6, 12, 16, 18, 22) o la carotidea externa (3, 4, 6, 12). Asi para reducir el dolor se han incluido (16, 21, 29) anestésicos locales como lidocaina, premedicación con varios medicamentos e incluso anestesia general, sobre todo con los contrastes convencionales. La efectividad de la lidocaina en la reducción del dolor ha sido discutida (16), y la anestesia general significa un aumento del riesgo (19).

En angiografia periférica hay numerosas comunicaciones que demuestran que los nuevos medios de baja osmolaridad son superiores a los medios de contraste convencionales (2, 16, 21, 22, 29, 30, 31) producen menos dolor, calor y se evitan peliculas borrosas debido a los movimientos incontrolados de los pacientes. En cuanto a los medios de baja osmolaridad, tanto el ioxaglato como la metrizamida, el iohexol y el iopamidol han mostrado semejantes cambios hemodinámicos y menos disminución de la resistencia vascular que los medios iónicos monoméricos (6, 8, 12, 16, 17, 30).

En coronariografia y ventriculografia izquierda es particularmente importante la composición catiónica de los contrastes iónicos. Los medios de baja osmolaridad producen menos efectos hemodinámicos y tienen una menor toxicidad intrínseca cardiaca (6, 9, 17) de tal manera que disminuyen en menor extensión el umbral de fibrilación ventricular.

Los principales efectos en coronariografia son alteraciones (sobre todo reducciones) en la contractibilidad cardiaca y cambios electrocardiográficos. En ventriculografía izquierda también se inician series de efectos hemodinámicos (17), pero en este caso la contractibilidad cardiaca es inicialmente aumentada, durante varios ciclos cardiacos hasta depresión de la función ventricular, siguiendo el ciclo como en la angiografia coronaria.

Cumberland (26) basándose en sus resultados en angiografía coronaria y en una revisión de Adams (32) en 200000 pacientes, dice que el número de complicaciones importantes que pueden ser evitadas con los agentes de baja osmolaridad es todavia pequeño, por lo que se necesitan más evidencias para justificar las grandes sustituciones de los agentes estandar iónicos por los nuevos medios de baja osmolaridad, que son más caros. Estas conclusiones son obtenidas así mismo por Bettman (25) y Salem (27), pero están de acuerdo en que hay un grupo de pacientes de mayor riesgo por su situación clínica, que pueden ser muy beneficiados: Los pacientes con función ventricular izquierda pobre, enfermedad coronaria severa o grado IV de angina, que son los que Adams incluia como de mayor riesgo. También los pacientes con enfermedad valvular severa, en angioplastia coronaria por sus características, con hipertensión arterial pulmonar o embolismo pulmonar bajo angiografía derecha cardiaca. Por tanto los medios de contraste no iónicos mejoran la seguridad de la angiografía coronaria particularmente en aquéllos pacientes de mayor riesgo (3, 18, 25, 26, 27, 32).

Para el uso intravenoso de rutina (3, 4, 33) de los agentes de contraste, se ha visto menor frecuencia de reacciones no idiosincráticas con los medios no iónicos, sin embargo estos son bien tolerados por los pacientes y las reacciones son menores, por lo que los medios de elevada osmolaridad pueden ser de elección para el uso de rutina.

g. Características del paciente

La situación clínica del paciente, así como su edad, puede influir en el riesgo de efectos adversos por la administración de medios de contraste (1 - 4, 5, 8 - 11, 18, 19, 21, 25 - 27, 29). Los niños menores de 1 año y los ancianos son un grupo de elevado riesgo (2, 4, 6, 9, 18, 21).

Los pacientes con historia de alergia, asma, o reacciones previas a contrastes, deben ser considerados como pacientes de alto riesgo, ya que las posibilidades de sufrir una reacción de hipersensibilidad aumentan tres, cinco y diez veces respectivamente (2, 3). Otras situaciones clínicas que influyen han sido señaladas anteriormente (25, 26). Entre ellas habría que incluir los pacientes con feocromocitoma (2, 10, 11), los pacientes con insuficiencia renal sometidos a una urografía (4, 9 - 11, 18, 21) y durante una angiografia cerebral relativa (7, 19) y siempre que se sospeche una alteración de la barrera hematoencefálica (3, 18). En estos, es preferible utilizar medios de baja osmolaridad, sobre todo si se asocian varios factores de riesgo en un mismo paciente (3).

4. Costo

El costo de los nuevos agentes de contraste de baja osmolaridad es mucho mayor que el de los medios tradicionales, siendo un factor limitante que ha de tenerse en cuenta. Asi según señala Wolf (18) el gasto de contrastes en Norteamérica en 1985 fué cerca de 35 millones de dólares y si para todos los procedimientos se usasen medios de baja osmolaridad éste aumentaría a 300 millones.

Conclusión

Los nuevos medios de contraste de baja osmolaridad: ioxaglato, iohexol, iopamidol ofrecen ventajas en el confort y la seguridad del paciente, sobre todo en determinadas técnicas radiológicas como la arteriografía periférica y en aquéllos pacientes considerados de alto riesgo. El factor limitante de su uso es su elevado costo.

Para via intratecal deben elegirse contrastes no iónicos. Para el uso intravascular de rutina los agentes de contraste convencionales son bien tolerados y pueden ser de elección, atendiendo a las diferencias entre ellos y su indicación clínica.

BIBLIOGRAFIA

1.- *Kawada T.K. Iohexol and Iopamidol:* Second-generation nonionic contrast media. Drug Intell. Clin. Pharm., 19: 525-529, 1985.

2.- *Swanson D.P., Dick T.J., Simms S.M., Thrall J.H.:* Product selection criteria for intravascular ionic contrast media. Clin Pharm. 4: 527-38, 1985.

3.- *Swanson D.P., Thrall J.H., Shetty P.C.:* Evaluation of intravascular low-osmolalituy contrast agents. Clin Pharm. 5: 877-91, 1986.

4.- *Grainger R.G.:* Osmolality of intravascular radiological contrast media. Br. J. Radiol. 53: 739-746, 1980.

5.- *Almen T.:* Experimental investigations with iohexol and their clinical relevance. Acta radiol. Suppl. 366: 9-19, 1983.

6.- *McClennan B.L. Low-osmolality contrast media:* Premises and promises. Radiology 162: 1-8, 1987.

7.- *Sage M.R.:* Kinetics of water-soluble contrast media in the central nervous system. AJR 141: 815-824, 1983.

8.- *Dawson P. New contrast agents:* Chemistry and pharmacology. Invest. Radiol. 6: S293-S300, 1984.

9.- *Dawson P.:* Chemotoxicity of contrast media and clinical adverse effects: A review. Invest. radiol. 1: 84-91, 1985.

10.- American Hospital Formulary Service. American Society of Hospital Pharmacists. Washington, D.C., 1985.

11.- *Martindale:* The extrapharmacopeia, 28th ed. The Pharmaceutical press. London, 1982.

12.- *Hagen B.:* Iohexol and Iopromide-Two new non-ionic water-soluble radiographic contrast media: randomized, intraindividual doubleblind study versus Ioxaglate in peripheral angiography. Fortschr. Rontgenstr. 118: 78-84, 1983.

13.- *Schutte H.E. Comparative study:* Endografine (Diatrizoate), Vasurix Polyvidone (Acetrizoate), Dimer X (Iocarmate) and Hexabrix (Ioxaglate) in Hysterosalpingography. Diagnostic Imaging 51: 277-283, 1982.

14.- *Barreda Hernández A., Pérez López J.M., Reyes Guijarro R., Benítez Díaz A.:* Contrastes radiológicos en urodiagnóstico. Riesgo y su tratamiento. Revista A.E.F.H. 1: 47-55, 1983.

15.- *Gonsette R.E.:* Complement system activation by contrast media in Neuroradiology. Neuroradiology 16: 253-255, 1978.

16.- *Nyman U., Nilsson P., Westergren A.:* Pain and hemodynamic effects in aortofemoral angiography. Clinical comparison of Iohexol, Ioxaglate and Metrizamide. Acta Radiol. Diagn. 4: 389-397, 1984.

17.- *Hayward R., Dawson P.:* Contrast agents in angiocardiography. Br. Heart. J. 52: 361-368, 1984.

18.- *Wolf G.L.:* Safer, more expensive iodinated contrast agents: How do we decide? Radiology 159: 557-558, 1986.

19.- *Molyneux A.J., Sheldon P.W.E., Yates D.A.:* A comparative trial of sodium meglumine Ioxaglate (Hexabrix) and Iopamidol (Niopam) for cerebral angiography. Br. J. Radiol. 55: 881-884, 1982.

20.- *Valk J., Crezee F., Olislagers-de Slegte R.G.M.:* Comparison of iohexol 300 mg I/mL and Hexabrix 320 mg I/mL in central angiography. Neuroradiology 26: 217-221, 1984.

21.- *Reidy J.F.:* Cardiac angiography and the new low-osmolar contrast media. International Journal of Radiology 8: 21-23, 1985.

22.- *Adam A., Hemingway A.P., Allison D.J.:* Iohexol and Diatriazoate: Comparison in visceral arteriography. Radiology 155: 529, 1985.

23.- *Salvesen S., Lund N.P., Holterman H.:* Ameliorating effects of calcium and magnesium ions on the toxicity of isopaque sodium. Acta Radiologica Supplementum 270: 17, 1967.

24.- *Golman K.:* The blood-brain barrier. Effects of non-ionic contrast media with and without the addition of calcium and magnesium ions. Invest. Radiol. 14: 305-308, 1979.

25.- *Bettman M.A., Bourdillon P.D., Barry W.H., Brush K.A., Levin D.C.:* Contrast agents for cardiac angiography: Effects of a nonionic agent vs a standard ionic agent. Radiology 153: 583-587, 1984.

26.- *Cumberland D.C.:* Low-osmolality contrast media in cardiac radiology. Invest. radiol. 6: 301-305, 1984.

27.- *Salem D.N., Konstam M.A., Isner J.M., Bonin J.D.:* Comparison of the electrocardiographic and hemodynamic responses to ionic and nonionic radiocontrast media during left ventriculography: A randomized double blind study. Am. Heart. J. 111: 533-536, 1986.

28.- *Higgins C.B., Kuber M., Slutsky R.A.:* Interaction between verapamil and contrast media in coronary arteriography: comparison of standard ionic and new non-ionic media. Circulation 68: 628-35, 1983.

29.- *Wiebe V., Straub H.:* Haemodynamic side effects of meglumine Ioglicate, meglumine sodium Ioxaglate and Iohexol in aortofemoral angiography. Comparison of a high-osmolar and two low-osmolar radiological contrast media. Fortschr. Rontgenstr. 118: 78-84, 1983.

30.- *Meradji M., Bax N.M.A., Molenaar J.C., Wolff E.D.:* The use of Ioxaglate in pervenous arteriography. Ann. Radiol. 25: 141, 1982.

31.- *Dotter C.T., Rosch J., Erlandson M., Buschman R.W., Ogilvie R.:* Iopamidol arteriography: discomfort and pain. Radiology 155: 819-821, 1985.

32.- *Adams D.F.:* How safe is the coronary angiogram? Cardiovasc. Intervent. Radiol. 5: 168-173, 1982.

33.- *Bagg M.N.J., Horwitz T.A., Bester L.:* Comparison of patient responses to high and low-osmolality contrast agents injected intravenously. AJR. 147: 185-187, 1986.