

11242



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO
GONZALEZ GARZA", CENTRO MEDICO
NACIONAL "LA RAZA"

"ANGIOGRAFIA CEREBRAL CON MEDIOS DE
CONTRASTE NO IONICOS"

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
RADIOLOGIA E IMAGEN

P R E S E N T A :
DRA. FRANCISCA RAMOS MEDINA



IMSS

ASESOR DE TESIS: DR. JORGE CUEVAS SALGADO

MEXICO, D.F.



m. 340904

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



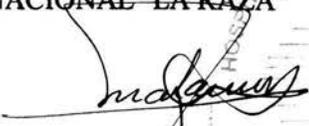
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

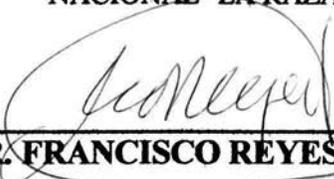
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA HOSP.
GRAL. "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA", CENTRO MÉDICO
NACIONAL "LA RAZA"



DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA

DIVISIÓN
EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

JEFE DE DIVISIÓN DE LABORATORIO Y GABINETE
HOSP. GRAL. "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA", CENTRO MÉDICO
NACIONAL "LA RAZA"



DR. FRANCISCO REYES LARA

ASESOR DE TESIS
MEDICO ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMAGEN ADSCRITO AL
DPTO. DE RADIOLOGÍA E IMAGEN HOSP. ESPECIALIDADES "DR.
ANTONIO FRAGA MOURET" CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"



DR. JORGE CUEVAS SALGADO



SUBDIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
GRUPO DE INSTITUCIONES
U.N.A.M.

INVESTIGADOR ASOCIADO

MEDICO ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMAGEN ADSCRITO AL
DPTO. DE RADIOLOGÍA E IMAGEN HOSP. ESPECIALIDADES "DR.
ANTONIO FRAGA MOURET" CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

A handwritten signature in black ink, consisting of a large circle followed by several loops and a long tail that extends downwards.

DR. LUIS GERARDO GOMEZ GALLARDO

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres:

Por todos esos bellos momentos en los que siempre escuchan, comparten y dan ayuda incondicional.

Por el gran amor y que se tienen y que han compartido conmigo; por esto y más.

A mis Hermanos:

Por su cariño y confianza, que de una u otra manera me apoyaron a lograr mis objetivos.

Heriberto:

*Gracias por haberme dado apoyo,
cariño, amor, comprensión y tranquilidad
espiritual.*

*Por haber valorado mis virtudes de
mujer cuando más lo necesitaba.*

A mis maestros.

*Por su ayuda, dedicación y
amistad que me brindaron en
el transcurso de mi preparación.*

Gracias.

RESUMEN

Ramos-Medina F, Cuevas-Salgado J, Gómez-Gallardo LG, Reyes-Lara F. "ANGIOGRAFIA CEREBRAL CON MEDIOS DE CONTRASTE NO IÓNICOS". Hosp. de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza". Hosp. Gral. "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza".

OBJETIVO: Comparar la frecuencia e intensidad de los efectos adversos de los medios de contraste hidrosolubles no iónicos Iopramida e Ioversol. Comparar la calidad de imagen radiográfica.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio prospectivo, experimental y descriptivo. Criterios de inclusión: 1) Indicación clínica del estudio angiográfico, 2) Mayores de 18 años. Criterios de Exclusión: 1) Antecedentes de hipersensibilidad a los medios de contraste, 2) Manifestaciones de hipotiroidismo, 3) Antecedente de hipotiroidismo latente, 4) Descompensación o fallo cardíaco y/o alteración en la conducción cardíaca, 5) Embarazo. Se valoraron los siguientes parámetros durante el estudio: a) Intensidad de sensación al calor con una escala subjetiva del uno al diez (calor inaguantable); b) Intensidad de sensación al dolor con una escala subjetiva del uno al diez (dolor inaguantable); c) Presión arterial y pulso un minuto previo a la inyección, al minuto y a los diez minutos post inyección del medio de contraste; d) Reacciones adversas así como su duración y tratamiento; e) Tolerancia al medio de contraste. f) Hallazgos radiológicos y calidad de visualización de los estudios. La asignación del medio de contraste a los pacientes fue al azar. Con técnica de Seldinger y el uso selectivo de cateterización de cada uno de los vasos arteriales cerebrales, según la patología de diagnóstico. Se usó un Equipo General Electric Systems Advanty y películas ortocromáticas de 14 x 17 pulgadas tomándose las proyecciones habituales de angiografía cerebral. Se administró un mililitro por kilogramo de peso corporal de Iopromida con una dosis máxima de 200 mililitros por paciente y por estudio. Se utilizó el mismo criterio de dosis para el Ioversol 320. Durante la angiografía se administró de 6.25 a 12.5 mililitros de contraste para la visualización de la arteria carótida o arteria vertebral.

RESULTADOS: Los pacientes se captaron durante un periodo de 7 meses del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, en los cuales estuvo indicada la angiografía cerebral. La angiografía se realizó a un grupo de 50 pacientes con Iopramida, otro grupo de 35 pacientes con Ioversol 320. Fueron 45 varones y 40 mujeres con un rango de edad de 18 a 35 años. Un rango de peso de 50 a 99 kilogramos. La presión arterial y pulso antes, durante y posterior al estudio permaneció normal con ambos medios de contraste. La sensación de calor con la Iopramida estuvo presente en el 14 % de los pacientes y con el Ioversol 320 fue de 11.4 %. La sensación de dolor con Iopramida fue del 52 % y para el Ioversol de 34.27. Los efectos secundarios fueron cefalea y náusea para ambos medios de contraste, mismos que duraron 4 minutos para el Ioversol y 2-5 minutos para la Iopramida, no requirieron tratamiento farmacológico. La taquicardia se presentó con la Iopramida en un paciente y su duración fue de dos minutos, tampoco se necesitó tratamiento farmacológico. El porcentaje de reacciones adversas fue de 5.7 % (dos casos) para el Ioversol y de 6 % (tres casos) para la Iopramida. La calidad de imagen fue buena en 95 % para el Ioversol y en un 85 % para la Iopramida.

CONCLUSIONES: Los medios de contraste no iónicos son bien tolerados por los pacientes debido a sus propiedades físico químicas. En este estudio el Ioversol es mejor tolerado por los pacientes y nos otorga mejor visualización de la imagen radiográfica.

TESIS:

**"ANGIOGRAFIA CEREBRAL CON MEDIOS
DE CONTRASTE NO IONOCOS"**

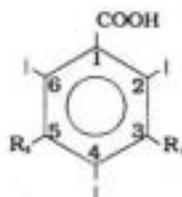
INDICE

INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODO.....	25
RESULTADOS.....	27
DISCUCION.....	46
CONCLUSIONES.....	47
BIBLIOGRAFIA.....	48

INTRODUCCION

La angiografía es el estudio de la visualización de los vasos sanguíneos, siendo necesaria la administración de medio de contraste. Inicialmente se desarrollaron y utilizaron soluciones hipertónicas (lipiodol) en 1920. Los agentes fueron ampliamente usados en las décadas de 1920 y 1940. En el inicio de 1950 la acetilación del ácido aminotriyodobenzoico, mostró una notable reducción en su toxicidad y un incremento en su solubilidad, para el uso de los procedimientos angiográficos. A mediados de 1950 el primer Medio de Contraste (MC) con base triyodobenceno no se tomaron en cuenta las características siguientes:

- * El iodo es un elemento químico único con 3 propiedades esenciales de combinación para la producción del MC: densidad de alto contraste; su conducta química de seguir unido firmemente o ligeramente variable a la molécula de benceno; y baja toxicidad.
- * El iodo tiene un límite óptimo en la sustitución simétrica del del triyodobenceno en el 84%, el contenido de iodo de la molécula básica es extremadamente ligera.
- * La posición 1,3 y 5 en la molécula es ventaja química para diversas modificaciones en su fisicoquímica y biológica para prospectivas en la introducción de cadenas.(3,4,15,20).



Estructura triyodada MC

Aromático = sustancia madre

-COOH = sal o amida unida soluble en agua.

-I = componente de unión del contraste

-R2 = sitio de eliminación.

El ácido trizoico tiene un grupo COOH el cual esta unido directamente al anillo triyodobenceno, el ácido diatrizoico. Este es un ácido fuerte o una sal soluble en agua. En los dos lados de la cadena (-CNHCOOH3), muy soluble, reduce la unión a proteínas (facilita la filtración en los glomérulos).

Al finalizar la década de los 70s el desarrollo de las moléculas de baja osmolaridad condujo a una mejor tolerancia de éstos productos. Hoy en día existen 2 principales medios de contraste disponibles son:

a) Medios de contraste no iónicos (baja osmolaridad)

b) Medios de contraste iónicos (alta osmolaridad)

Los MC no iónicos se diferencian (por su estructura química), en relación a su osmolaridad, viscosidad y las propiedades específicas de la substancia, la cual se puede escoger para su empleo más óptimo, para un menor riesgo en la examinación de los pacientes. (3,5,33).

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE MC HIDROSOLUBLES

Las propiedades fisicoquímicas más importantes de los MC iodados hidrosolubles es la solubilidad, viscosidad, y la osmolaridad de las soluciones, la propiedad de lipofilia e hidrofilia de las

moléculas que contiene iodo y carga eléctrica.

La solubilidad al agua de MC no iónicos esta mediada por grupos hidrofílicos (-OH,-CONH-), pueden disolverse con el uso del calentamiento.

- a) sustitución polar, la solubilidad es incrementada por la adición de un grupo polar. Para las moléculas iónicas, el grupo carboxilado en forma de sal en solución, conlleva a una buena solubilidad. En las moléculas no iónicas, la supresión de la función ionica conduce a la pérdida en la solubilidad.
- b) Isomerismo. El nivel de energía de los sistemas determina el estado de las moléculas. En un nivel bajo de energía las moléculas estan en forma cristalizada e incrementa la entropía en forma soluble; esta entropía puede alcanzarse por pleomorfismo del soluto.

VISCOSIDAD/TEMPERATURA:

La viscosidad es medible por la propiedad de flujo de las soluciones y expresada en milipascal por segundo (idéntica a la unidad de centipoise). La viscosidad de los diferentes MC es diferente para una misma concentración de yodos y una misma temperatura.

La viscosidad es inversamente proporcional a la temperatura, algunos radiólogos calientan el medio de contraste a 37 grados

centígrados antes de su inyección. La viscosidad es influenciada por los diferentes factores:

- 1.- La forma estructural de la molécula minimiza la interacción con el solvente.
- 2.- Interacciones intermoleculares, los agregados moleculares disminuyen su osmolaridad pero incrementan su viscosidad.
- 3.- Concentración de iodo molecular.
- 4.- Tamaño de la molécula. La porción más larga de la cadena corresponde al área hidrofílica mejorando la solubilidad, pero disminuye el contenido de Iodo, y la viscosidad incrementa en proporción al tamaño de la cadena. Los dímeros incrementan su viscosidad especialmente los no iónicos en la superposición de los anillos benzoicos.
- 5.- Molécula iónica. (3,4,7,8,9,12,16,17,30,31).

OSMOLARIDAD:

La osmolaridad del MC en solución se expresa en miliosmoles/Kg = 2.58 MPa = 25.5 at). Esto es aproximadamente el número de partículas móviles (molécula, iones), por Kg agua. La osmolaridad del MC depende mucho más de la concentración que de su temperatura. La molécula del medio de contraste en solución deben presentar una osmolaridad lo más cercana posible a los sistemas biológicos.

Para mejorar la tolerancia de los medios de contraste, se tomaron en cuenta para estas moléculas de contraste una osmolaridad lo más

cercana a la osmolaridad del plasma. Se incrementó el número de yodos por el mismo número de yodos por el mismo número de moléculas en solución, esto se realizó por la unión de dos monómeros cada uno con 3 átomos de yodo, un monómero es no iónico y el otro contiene un grupo carboxilo. Para suprimir la función de un monómero = monómero no iónico tal como la iopromida, ioversol, iohexol, iopamidol y metrizamida.

Consecuentemente la reducción en la presión osmótica del medio de contraste es un paso importante hacia la mejor tolerancia.

La otra manera de lograr una mejor osmolaridad es sintetizar un monómero no iónico. El propio compuesto con cinco o seis grupos OH es extremadamente hidrófilo y el grupo carboxilo ya no se necesita para la solubilidad. La alta hidrofilia aunque no determinante se considera como un índice para la buena tolerancia general del compuesto por el paciente.

Los medios de contraste de baja osmolaridad carecen del grupo carboxilo, son hidrosolubles y no se disocian en cargas eléctricas. Medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad, de primera generación: metrizamida; y los de segunda generación; iopamidol, iohexol, iopramida e ioversol. (3,4,7-9,12,16,17,30,31).

LIPOFILICIDAD-HIDROFILICIDAD:

El potencial de lipofilidad de las moléculas influye en la

tolerancia de los medios de contraste ya que estos contribuyentes lipofílicos interactúan con los componentes biológicos tales como la membrana celular, proteínas y la difusión de la barrera hematoencefálica.

La carga eléctrica (grupo ácido), átomos de oxígeno y nitrógeno en un lado de la cadena reduce la lipofilia del triyodobenceno, en los cuales los grupos metilos en un lado de las cadenas se incrementan. Una elevada hidrofilia junto con una menor quimiotoxicidad se manifiesta en:

- Mínimo enlace a las proteínas plasmáticas.
- Mínima activación del complemento.
- Menor liberación de histamina.
- Menor daño de membranas. (2,10,12,31).

En condiciones de un pH fisiológico las moléculas contienen un grupo carboxilo bajo la forma y generalmente son activadas en forma de sal como cualquier ión. (2,3,15).

Los monómeros no iónicos o los dímeros monoácidos han sido sintetizados para reducir la alta osmolaridad reduciendo el número de partículas disueltas en una concentración de iodo. Para éstas moléculas, soluciones de 300 mg de iodo/ml tienen una osmolaridad entre 600-800 mOsmoles/Kg; una iso-osmolaridad con líquidos biológicos ha sido tolerada con dímeros no iónicos (300 mOsmoles/Kg).

La masa atómica del yodo es 127, una molécula monomérica (3 átomos de yodo) incluye 381 g de yodo, una molécula dimérica (6 átomos de yodo) incluye 762 g de yodo; para tener una eficacia del contraste en los rayos X se recomienda con una concentración de yodo en solución de 300 mg I/ml.

Todos los MC no iónicos usados en procedimientos radiológicos son del tipo CCN, y la sustitución de estas moléculas incluyen un alto número de hidroxilos en las posiciones 4-6 que le confiere una alta hidrofiliidad y solubilidad.(3,11,15).

El anillo de benceno incluye 3 átomos de Yodo en las posiciones 1,3,5 y la sustituciones por grupos carboxilos o amidas (carbamilos, carboxamida) en las posiciones 2,4,6. De acuerdo a la naturaleza de sustitución y el número de anillos aromáticos, existen 4 tipos diferentes de moléculas iodadas:

- a) Monómeros iónicos.
- b) Monómeros no iónicos.
- c) Dímeros iónicos.
- d) Dímeros no iónicos.

La penetración celular es dependiente del tiempo de exposición de la concentración del medio de contraste, temperatura (que no está asociada con el daño celular). Esto puede ocurrir con ambos medios de contrastes (hiperosmolares e hipo-osmolares).(3,15).

FARMACOCINETICA:

La absorción de rayos X por el yodo se relaciona con su concentración, y con el realce con el medio de contraste después de una inyección, depende directamente de la concentración de estas moléculas en el plasma y en los tejidos.(3,15).

Las diferentes fases de la farmacocinética en uro-angiografía con medios de contrastes iodados tienen una importancia significativa en imagenología:

- a) Fase vascular (unos cuantos segundos) es utilizada en angiografía como técnica de visualización del sistema vascular.
- b) Fase intersticial (unos cuantos minutos) es visualizada después de unos cuantos minutos, después de la distribución del espacio vascular y del espacio intersticial.
- c) Fase de excreción urinaria, ocurre 15 minutos después de la inyección del medio de contraste.(3,15).

Los medios de contrastes hiperosmolares (HOCM), pueden estar relacionados con la hipertonicidad que es la bradicardia, función del sistema nervioso central, y función renal; en pocos pacientes una vasodilatación generalizada de los grandes vasos es seguida por un incremento en el reflejo vagal, causando una caída transitoria de la presión sanguínea. El efecto osmótico en volúmenes grandes administrados es seguido de un rápido efecto de sensación de calor

generalizado referido por el paciente. La hipertonicidad y la homeostasis del catión puede perjudicar el ritmo cardiaco, además puede desarrollar reacciones de anafilaxia con broncoespasmo, edema laríngeo y colapso circulatorio. (3,15,20).

La inyección intravascular de los medios de contrastes están asociados con una vasodilatación arterial periférica, taquicardia transitoria e incremento del gasto cardiaco, estos efectos están en relación al efecto directo de los medios de contraste en la capa muscular de los vasos sanguíneos. La intensidad de dolor también está relacionada directamente con la hiperosmolaridad de las moléculas inyectadas.

Los medios de contraste y los síntomas asociados con la liberación de histamina y otros mediadores químicos, que están presentes en las reacciones alérgicas agudas (estos mediadores son liberados por mastocitos y basófilos). Estas células interactúan con los medios de contraste.

La histamina ha sido por mucho tiempo considerada como mediador en la anafilaxia con medios de contraste, puede producir reacciones severas: hipotensión, broncoespasmo, edema y urticaria difusa.

La barrera hematoencefálica está controlada por múltiples mecanismos los cuales producen constantes cambios a nivel celular.

Los vasos sanguíneos del cerebro presentan poros pequeños los cuales actúan como una barrera para los cambios moleculares este transporte ocurre a nivel celular através de un proceso de difusión activa. Las moléculas lipofílicas penetran más rápidamente la barrera hematoencefálica que las moléculas hidrofílicas. La barrera hematoencefálica protege eficientemente la penetración de agentes tóxicos. La impermeabilidad de la barrera hematoencefálica es alterada por soluciones hiperosmolares. (1,21-23-32,34,35).

Con el empleo de medios de contraste no iónicos quedan pues, prácticamente excluidos los efectos sobre el sistema nervioso central y sobre la función cardíaca. (1-3;15-20).

En la angiografía cerebral, DSA y TC craneal; en exploraciones de las ramas vasculares supraaórticas hay que considerar no sólo una baja osmolaridad para evitar dolor y/o calor y por consiguiente artefactos sino también una buena tolerancia neural. (14,15).

La administración del medio de contraste intravenoso va seguido de una difusión rápida dentro del espacio extracelular y una excreción através del riñón sin cambios metabólicos.

Los factores que influyen en la concentración de los medios de contraste en el plasma son:

- 1.- Tasa de inyección; si es rápida, la concentración temprana es alcanzada de 8 a 10 minutos, mientras que la concentración

máxima ocurre después de 15 minutos postinyección.

- 2.- Dosis total inyectada: El incremento en la dosis lineal.
- 3.- Estado funcional de los riñones, en relación a la eliminación de las drogas.
- 4.- El grado de hidratación del paciente. Una deshidratación del paciente. Una deshidratación celular ya acompañada de una reducción del compartimiento extracelular y un aumento en la concentración de los medios de contraste.

Todos los medios de contraste inyectados son excretados principalmente por filtración glomerular. La tasa de eliminación renal: la excreción renal de agentes iodados es muy rápida, aproximadamente el 70% de la dosis es obtenida en la orina 6 horas después de la inyección intravenosa. Diuresis osmótica.(3,4).

CLASIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS:

RACCIONES LEVES: Náusea, vómito, urticaria localizada, prurito, dolor en el sitio de la inyección y arritmia cardiaca transitoria.

REACCIONES MODERADAS: Vómito severo, urticaria generalizada, cefalea, broncoespasmo, disnea, escalofrío, dolor torácico y/o abdominal, edema laríngeo o facial.

REACCIONES SEVERAS: Náusea, vómito, diarrea, síncope, convulsión, prurito, angioedema, choque, hipotensión, bradicardia, arritmia cardiaca, edema pulmonar, edema laríngeo y broncoespasmo.

Ventajas de los medios de contraste no iónicos en relación a los contrastes son:

- 1.- Mejor tolerancia general frente a los medios de contraste iónicos.
- 2.- Excelente tolerancia neural (náusea, vómito, menor neurotoxicidad).
- 3.- Reducida influencia sobre el sistema cardiovascular (descenso de la presión sanguínea, vasodilatación, hipervolemia, lesiones endoteliales, sensación de dolor y calor, bradicardia, aumento de la presión sanguínea en la circulación menor y eritema).
- 4.- Muy buena tolerancia por parte del endotelio y de la íntima.
- 5.- Aplicación indolora.
- 6.- Reducida influencia sobre la coagulación, fibrinólisis y activación del complemento.
- 7.- Para algunos autores la imagen es de mejor calidad en cuanto a la nitidez y definición en especial en angiografía con sustracción digital. (3,5,24-28,34,35).

Los medios de contraste no iónicos por su baja osmolaridad no causan permeabilidad osmosisdependiente de la barrera hematoencefálica como sucede con soluciones iónicas.

La naturaleza, intensidad y tasa de incidencia de efectos secundarios está determinada principalmente por los siguientes tres factores:

- 1.- El grado de hiperosmolaridad de la solución.

2.- La presencia o no de carga eléctrica o iones; es decir el carácter iónico o no iónico del medio de contraste.

3.- La quimiotoxicidad del compuesto.

La reducida influencia de los agentes no iónicos sobre ellos da como consecuencia una incidencia mucho menor, así como menor intensidad, de efectos adversos comparados con los compuestos iónicos.

Debido a las propiedades fisicoquímicas de los medios de contraste, éstos interactúan con un gran número de sistemas biológicos. Estos efectos referidos como quimiotoxicidad y efectos hiperosmolares tienen una expresión clínica de 24.4 al 3.8% de los pacientes con medios de contraste hiperosmolares y solo el 6.45 al 0.69% en pacientes con medios de contraste de baja osmolaridad.

Las reacciones anafilactoides son responsables de un 10 a 30% de las reacciones que ponen en peligro la vida. La incidencia de reacciones severas varía del 1.25 a 0.0075% para medios de contraste hiperosmolares y de 0.01 a 0.11% a medios de contraste de baja osmolaridad. Aunque los medios de contraste de baja osmolaridad reducen los efectos relacionados con la hiperosmolaridad de los medios de contraste. El riesgo de las reacciones adversas se incrementan cinco veces más en pacientes que han presentado una reacción previa al medio de contraste, pero la intensidad de reacciones puede no aumentarse. Los pacientes de alto riesgo incluyen: niños pequeños, adultos mayores con patología

previa (mieloma múltiple, LES, intolerancia a medicamentos, trombosis renal, insuficiencia renal, alergias y sujetos a situaciones de estrés. (3,15).

La mayoría de los reportes tienen que ver con reacciones tempranas, el 70% de ellas ocurrieron cinco minutos postinyección del medio de contraste, los fenómenos tardíos fueron reportados hasta 24hrs postinyección particularmente en los medios de contraste no iónicos. No hay dosis-respuesta establecida a los efectos adversos. (3,15).

IOPROMIDA (ULTRAVIST):

La iopromida es un medio de contraste no iónico, de eliminación renal. No se disocia en solución acuosa, su baja presión osmótica y la ausencia de cargas eléctricas contribuyen a su buena tolerancia.

COMPOSICION.

Ultravist 240 (iopromida).

1 ml contiene en solución acuosa, 0.49 g de iopromida (2,3-dihidroxi-N-metil-propil)-(2,3-dihidroxipropil)-diamida del ácido 5-metoxiacetilamino-2,4,6-triyodoisoftálico).

Ultravist 300

1 ml contiene, en solución acuosa, 0,623 g de iopromida.

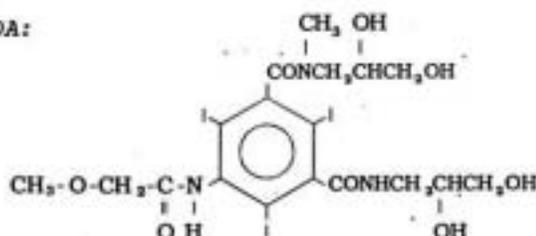
Ultravist 370

1 ml contiene, en solución acuosa, 0,769 g de iopromida.

PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS:

La iopromida no se disocia, por carecer de carga eléctrica. (ausencia de cationes; p.ej. meglumina, sodio), después de la administración de iopromida no son de esperar trastornos de la conducción que pueden ser desencadenados por la distribución neural de los iones en las membranas biológicas.

FORMULA QUIMICA DE LA IOPROMIDA:



PESO MOLECULAR: 791.12

CONTENIDO DE IODO: 4.12

Los medios de contraste no iónicos presenta, en concentraciones en yodo comparables, presiones osmóticas bajas, con lo que se reduce o desaparece totalmente la incidencia de los efectos secundarios (descenso de la presión sanguínea, vasodilatación, hipervolemia, aumento de la presión sanguínea en la circulación menor, lesiones endoteliales, dolor y efecto trombógeno).

PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS.

Los valores de viscosidad de la iopromida son semejantes a los medios de contraste hidrosolubles.

PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS IOPRIMIDA.	240	300	370
pH	6.5 - 8.0	6.5 - 8.0	6.5 - 8.0
Viscosidad (mPa. cps):			
a 20 Grados Centígrados	4.8	8.7	20.1
a 37 grados Centígrados	2.8	4.6	9.5
Presión osmótica a 37 GC (MPa) (atm)	0.48	0.61	0.77
Osmolaridad a 37 GC Osm/1 solución	0.36	0.43	0.49

FARMACOLOGIA

- Efecto teratógeno. Los ensayos sobre efectos embriotóxicos, no mostraron ningún efecto teratógeno de la iopromida.
- Efecto genotóxico.

En los ensayos in vitro e in vivo, no suponen efecto mutágeno de la iopromida posterior a su administración. Ni se encontraron lesiones organotóxicas manifiestas.

La iopromida no provoca dolor, fué mejor tolerada que el iopamidol e iohexol.

HEMODINAMIA:

Los efectos de la iopromida sobre el sistema cardiovascular se estudiaron en ratas y gatos tras inyección IV. Iopromida provoca un ligero aumento transitorio de la contractilidad cardiaca y de la presión sanguínea; en comparación con los medios de contraste iónicos. Así una moderada influencia sobre proteínas y membranas.

La unión de la iopromida a las proteínas en el plasma humano es de $0.9 \pm 0.2\%$.

No se conocen con absoluta seguridad los mecanismos reactivos que inducen reacciones generales ligeras y graves tras la administración de medios de contraste, se discute actualmente la posibilidad de las propiedades bioquímico-farmacológicas, tales como la unión a las proteínas plasmáticas, la activación de los sistemas de complemento y de la coagulación sanguínea, la liberación de las aminas biógenas y la influencia sobre el endotelio vascular, puedan ser las causas determinantes de los efectos adversos con medios de contraste. (3,13,15,21-32,35).

FARMACOCINETICA:

El comportamiento farmacocinético de la iopromida es muy semejante al del diatrizoato y de otros medios de contraste, iónico y no iónicos (p. ej. iohexol).

La iopromida penetra difícilmente las membranas celulares se distribuye rápidamente en el comportamiento extracelular tras la aplicación intravascular. Concentraciones relativamente altas se detectan en la sangre y en el hígado y en cambio bajas en los tejidos muscular e intestinal.

FARMACOLOGIA:

En humanos, a los 5 minutos de la inyección i.v. en "bolo" de Ultravist 300 (de 1 a 5 minutos) se encontró 28+_6% de la dosis en el volumen plasmático total, independiente de la cantidad de medio de contraste administrada. Al principio, el medio de contraste se distribuye rápidamente con una vida media de 3 minutos; en pacientes con función renal intacta, la vida media biológica (vida media de eliminación) asciende, independiente de la dosis, a unas 2 horas la iopromida administrada a dosis diagnóstica se filtra exclusivamente por los glomérulos. En los 30 minutos postinyección, se eliminó por la orina aproximadamente el 18% de la dosis administrada, en las primeras 3 horas aproximadamente el 60%, y en 24 hrs 92+_6%.

La iopromida se elimina inicialmente a velocidad reducida y a velocidad creciente a través del hígado. No se detectaron metabolitos. (3,15,21-25,35).

ANGIOGRAFIA:

La dosis depende de la edad, peso, volumen minuto, estado general, técnica de exploración, problema clínico a resolver tipo y volumen de la región vascular objeto de exploración.

Angiografía cerebral	Dosis (ml)	Ultravist
Angiografía del cayado de la aorta	50-80	300
Angiografía retrógrada de la carótida	30-40	300
Angiografía selectiva	6-15	300

DOSIS EN EL ADULTO: 1ml/Kg de peso corporal.

Sí la indicación lo hace necesario no hay inconveniente de elevar la dosis.

En la angiografía con sustracción digital intraarterial se requiere menor concentración y volumen de medio de contraste en comparación con la angiografía convencional.

En la angiografía, la opacificación selectiva puede activarse directamente por la inyección dentro del vaso por el MC, en la exploración diagnóstica puede ser posible no solamente de la forma y patrón de seguimiento en la opacificación vascular, pero también, parte del órgano perfundido. Esto se toma en su evaluación morfológica y funcional con una amplia claridad de detalle que proporciona mucha información.

La duración del contacto del medio de contraste con la pared venosa puede disminuirse si inmediatamente después de la aplicación se inyectan en "bolo" de 20-40 ml de solución salina fisiológica.

Cuando más selectiva sea la angiografía, tanto menor será la dosis de medio de contraste.

Deberán permanecer bajo vigilancia por lo menos hasta 1/2 hora después de efectuada la administración, ya que la mayor parte de los incidentes graves ocurren, según la experiencia, en este período.

Como consecuencia a ello, los medios de contraste no iónicos tienen in vitro un efecto anticoagulante considerablemente menor que los medios de contraste iónicos. A fin de evitar cualquier riesgo de tromboembolias se debe presentar esmerado cuidado durante las exploraciones angiográficas con medios de contraste no iónicos, de irrigar a menudo con solución salina fisiológica los catéteres utilizados (dado el caso con adición de heparina) manteniendo al mínimo el período de contacto entre sangre y Ultravist en jeringas y catéteres. (3,13,21-30,35).

En los casos de hipersensibilidad frente a los medios de contraste yodados, alteraciones graves de las funciones hepáticas o renal, insuficiencia cardíaca o circulatoria, enfisema pulmonar, muy mal estado general, aterosclerosis cerebral avanzada, diabetes mellitus que requiere tratamiento, condiciones espasmódicas de

origen cerebral, hiperfunción tiroidea latente, bocio nodular blando y mieloma múltiple, la decisión de realizar una exploración con los medios de contraste se tomará como un criterio muy riguroso.

Algunos radiólogos administran en estos casos, profilácticamente, p. ej., antihistamínicos y/o corticoides. Si se procede, debe procurarse no mezclar para su administración conjunta, los antihistamínicos o corticoides con el medio de contraste.

En los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus que requiere tratamiento, poli u oliguria, gota, así como en los lactantes, niños pequeños y pacientes con muy mal estado general no debe restringirse la toma de líquidos, incluso antes de administrar medios de contraste de baja osmolaridad.

En pacientes con feocromocitomas y ante el peligro de que se presente una crisis hipertensiva se recomienda el empleo previo de alfa-bloqueadores. Después de haber administrado medios de contraste yodados de eliminación renal, la capacidad del tejido tiroideo para la captación de los isótopos reactivos empleados en el diagnóstico del tiroides queda reducida hasta 2 semanas, y, en casos aislados incluso más. (3,13,15,21-32,35) ..

PRESENTACION DE LA IOPROMIDA:

Presentación del Ultravist	240	300	370
Concentración en iodo (mg/ml)	240	300	370
Concentración en iodo (g) por:			
Ampolleta de 20 ml	0	6	0
Frasco de 50 ml	12	15	18.5
Frasco de 100 ml	0	30	37
Frasco de 200 ml	0	0	74
Concentración del medio de contraste (mg/ml)	499	623	761

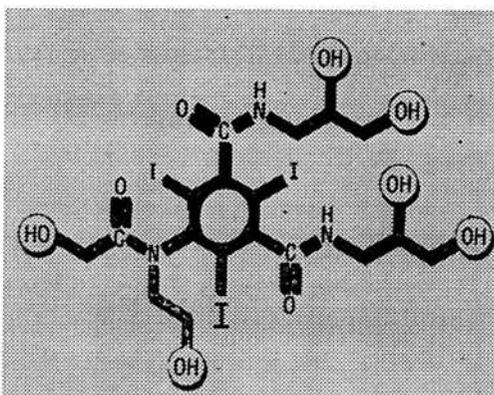
IOVERSOL (OPTIRAY):

Medio de contraste no iónico (no se disocia aún estando en solución).

Es designado químicamente *N,N'*-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5(*N*-(2-hidroxietyl)-glicolamidol)-2,4,6-triiodois-oftalamida.

Su fórmula estructural es la siguiente:

PESO MOLECULAR 807.13
 CONTENIDO DE YODO 47.2%
 ORGANICO
 EL pH ES DE 6-7.4



El ioversol con 6 grupos hidroxilos organizados simétricamente alrededor de la estructura molecular del optiray, se origina de un patrón de protección (un anillo de benceno). La organización de los grupos hidroxilos en las moléculas largas del iopamidol e iohexol deja huecos en esta estructura exponiendo al anillo de benceno.

Al ser más hidrofílico es menos factible que éste penetre a las células o cruce la barrera hemato-encefálica, tiene una alta hidrofiliidad, esto es por la presencia de varios grupos hidroxilos en los extremos de las cadenas. Su gran hidrofiliidad es medible de estos nuevos agentes es por la atracción al agua cuando se inyecta dentro del vaso sanguíneo, hay una afinidad de éstas moléculas con el agua y reduce la quimiotoxicidad.

Inmediatamente al lado de las cadenas son eventualmente distribuidas alrededor de la molécula, protegiendo los átomos de yodo tóxico.

Es el que menos atravieza la barrera hematoencefálica o al otro lado la difusión de las capas lipídicas de la membrana de la neurona, el optiray es más hidrofílico de los medios de contraste no iónicos y disminuye su toxicidad.

Las reacciones adversas con el optiray en un estudio clínico de 1,100 pacientes presentandose una incidencia de menos del 1%. (dolor de cabeza, dolor, náusea, vómito, mareo). Además pueden presentarse las mismas reacciones generales de los medios de contraste no iónicos antes comentadas.

Las reacciones en el sistema nervioso con el optiray en estudios clínicos de control en angiografía cerebral ocurre con frecuencia de +1% y son: vértigo (4%), visión borrosa (3%).

PHARMACOCINETICA DEL IOVERSOL:

El ioversol en pacientes normales se comporta de la siguiente manera: una fase alfa rápida para distribución del principio activo y una fase beta lenta para su eliminación, su vida media biológica es de aproximadamente 90 minutos y no existe evidencia alguna en que la dosis interfiera con el ritmo de eliminación.

Se excreta principalmente por vía renal posterior a la administración intravascular.

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL IOVERSOL:

	Optiray 240	Optiray 320
Concentración del ioversol (mg)	509	678
Contenido de iodo (mg/ml).	240	320
osmolaridad (mOsm/Kg agua)	502	702
Viscosidad (cps)		
a 25 grados C	4.6	9.9
a 37 grados C	3	5.8
Concentración % (P/V)	24	32

DOSIFICACION DEL IOVERSOL (240 o 320) EN ANGIOGRAFIA CEREBRAL:

Art. vertebral:	6-12 ml.
Art. carótida:	6-12 ml.
Arco aórtico:	20-50 ml.
Dosis máxima:	200 ml.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo, experimental y descriptivo en 50 pacientes con Iopramida y otro grupo de 35 pacientes con Ioversol 320 durante un periodo de ocho meses (mayo 1992 a diciembre a 1992), en los cuales esta indicada la angiografía cerebral del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. Mediante la técnica de Seldinger y el uso selectivo de cateterización de cada uno de los vasos sanguíneos cerebrales según la patología de diagnóstico se realizó la angiografía cerebral, utilizando un equipo General Electric Systems Advanty y películas ortocromáticas de 14x17 pulgadas, tomándose las proyecciones radiográficas habituales de angiografía cerebral. Administrándose 1 ml por kilogramo de peso corporal de iopramida con una dosis máxima de 200 ml, se aplico a la misma dosis el ioversol 320.

Tomando en cuenta lo siguiente:

CRITERIOS DE INCLUSION

- * Indicación clínica del estudio angiográfico.
- * Mayores de 18 años de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- * Antecedentes de inpersensibilidad al medio de contraste,
- * Manifestaciones de hipotiroidismo.
- * Antecedentes de hipotiroidismo latente.
- * Descompensación o fallo cardiaco y/o alteraciones en la conducción cardiaca.
- * Embarazo.

Durante el estudio de cada paciente se utilizo un formato valorando los siguientes parametros:

- Distribución del sexo.
- Intensidad de sensación al calor con una escala subjetiva del 1 al 10 (calor inaguantable).
- Intensidad de sensación al dolor con una escala subjetiva del 1 al 10 (dolor inaguantable).
- Presión y pulso: 1 minuto previo a la inyección, al minuto y a los 10 minutos postinyección del medio de contraste.
- Reacciones adversas así como su duración y tratamiento al medio de contraste durante el estudio.
- Tolerancia al medio de contraste.
- Hallazgos radiológicos y calidad de visualización de los estudios de angiografía cerebral.

RESULTADOS

En un lapso de tiempo entre el mes de mayo de 1992 al 30 de diciembre de 1992, se captaron 85 pacientes 45 varones, 40 mujeres con un rango de edad de 18 a 35 años, con un rango de peso de 50 a 99 Kg.

En la gráficas N° 1a, 1b muestran la distribución en sexo para los dos grupos de estudio con la Iopramida e Ioversol. Administrándose durante la angiografía cerebral una dosis de medio de contraste de 6.25-12.5 ml de Iopramida e Ioversol para la visualización de la arteria carótida o arteria vertebral con una dosis total que no exceda de más de 200 ml, (ver cuadros 1a-1b, 2a-2b respectivamente.).

La tensión sanguínea y el pulso antes, durante y posterior al estudio permaneció normal sin modificaciones significativas en el 100% con ambos medios de contraste no iónicos (gráficas 2a-2b; 3a-3b; y los cuadros 3a-3b, 4a-4b muestran respectivamente).

La sensación a la intensidad al calor en la angiografía cerebral con la Iopramida fué del 14% con el Ioversol fué del 11.4% (gráficas 4a-4b). La sensación a la intensidad de dolor en el estudio angiográfico para la Iopramida fué del 52% y para el Ioversol fué de 34.27% (gráficas 5a-5b).

Los efectos secundarios que se presentaron durante el estudio fueron náuseas y cefalea con ambos medios de contraste, excepto la taquicardia que se presentó con la Iopramida, reacciones adversas que duraron 4 minutos con el Ioversol y de 2-5 minutos con la Iopramida, no se requirió ningún tratamiento farmacológico. (gráficas 6a-6b y cuadros 5a-5b).

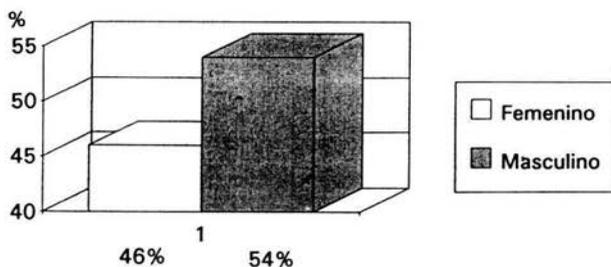
Presentándose el 5.7% (2 casos) de reacciones adversas para el Ioversol y del 6% (3 casos) para la Iopramida.

La tolerancia con medios de contraste no iónicos (Iopramida e Ioversol) se muestran en las gráficas 7a-7b.

La cantidad de visualización en angiografía cerebral con la Iopramida fué del 85% adecuada y para el Ioversol del 95% (gráficas 8a-8b).

En cuanto a los hallazgos radiológicos en el estudio angiográfico con el grupo de estudio con la Iopramida se obtuvo un total de 26 estudios normales y 24 anormales de los cuales 5 casos con procesos neoplásicos y 19 angiopatías, para el grupo del Ioversol fueron 20 estudios normales y 15 anormales (1 neoplasia y 14 angiopatías), los cuadros 6a-6b y las gráficas 9a, 9b muestran estos datos respectivamente.

Distribución por sexo (Iopromida)



DOSIS ADMINISTRADA DE IOPRAMIDA DURANTE LA ANGIOGRAFIA CEREBRAL.				
ml	1ra inyección (num. de pacientes).	2da inyección (num. de pacientes).	3ra inyección (num. de pacientes).	4ta inyección (num de pacientes)
6-9	23	29	25	26
10-12	19	22	21	21
13-16	3	1	3	1
+17	5	3	1	2
Dosis promedio (ml).	6.25	12.5	6.25	6.25

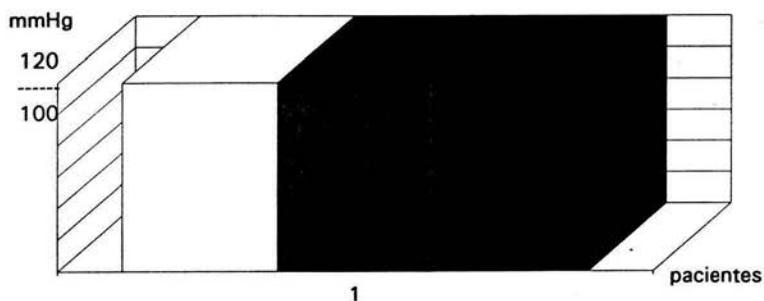
Cuadro N° 1a

DOSIS TOTAL DE LA IOPROMIDA ADMINISTRADA POR ANGIOGRAFIA CEREBRAL.	
Mililitros (ml).	Número de pacientes
10-50	3
51-100	32
101-150	11
151-200	4
Total	50

Cuadro N° 2a

TENSION SANGUINEA EN ANGIOGRAFIA CEREBRAL CON IOPROMIDA			
mm/Hg	1 min. previo a la inyección. (núm. de pacientes)	1 min. post. a la inyección. (núm. de pacientes)	10 min. post. a la inyección. (núm. de pacientes)
150/100	0	0	0
120/80	50	50	50
90/50	0	0	0
Total (pac).	50	50	50

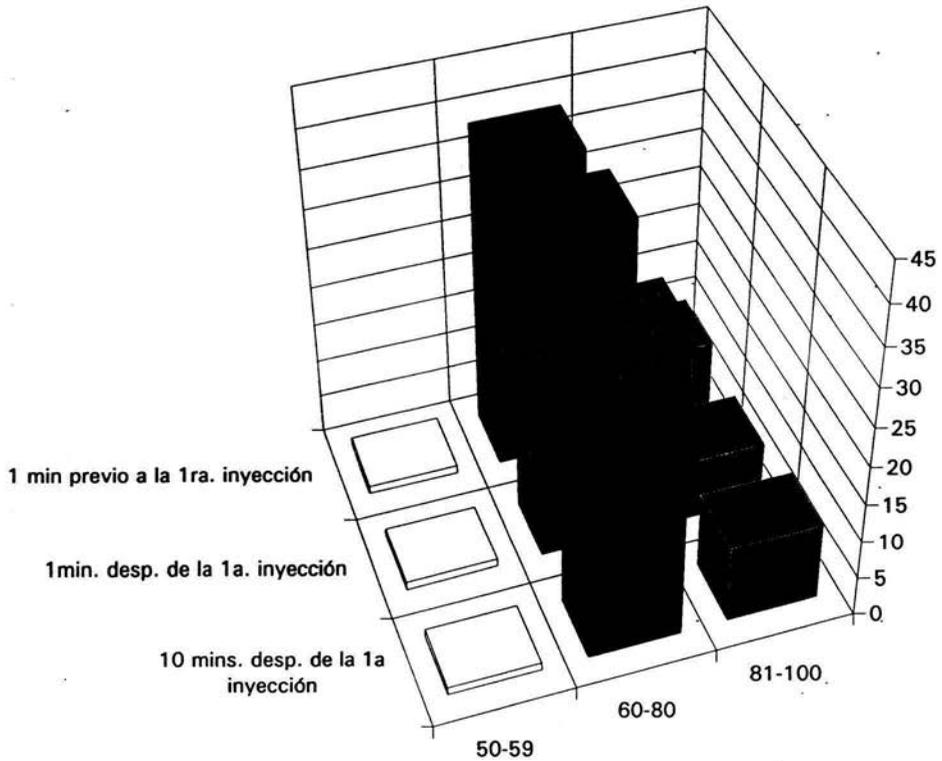
Tensión arterial en angiografía cerebral (Iopromida)



1 min previo a la inyección 50(100%)
 1 min postinyección 50(100%)
 10 min postinyección 50(100%)

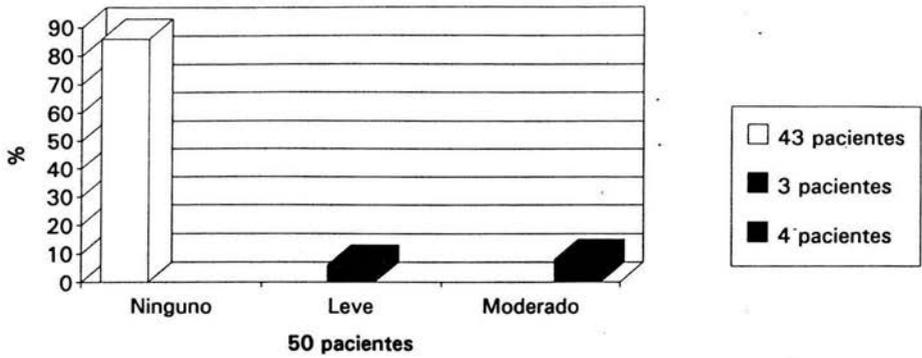
PULSO EN LA ANGIOGRAFIA CEREBRAL CON IOPRAMIDA.			
Pulsaciones/ Minutos	1 min Previo a la 1ra inyección	1 minuto después de la 1ra inyección	10 minutos después de la 1ra inyección
50-59	1	1	1
60-80	39	41	39
81-100	10	8	10
Total	50	50	50

Cuadro N° 4a



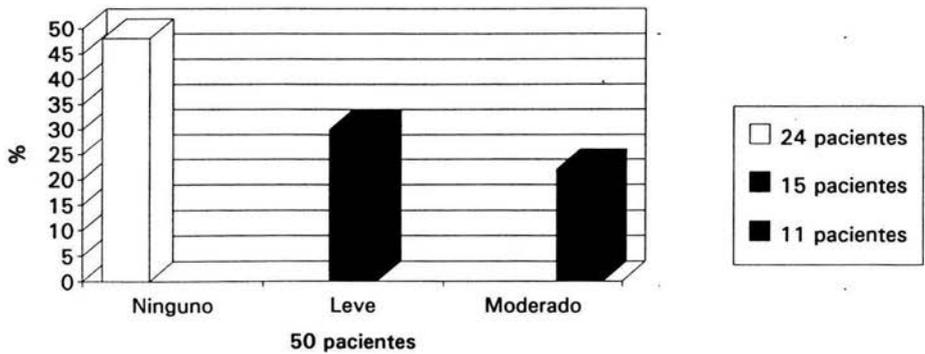
Gráfica 4a

Intensidad de sensación al calor en angiografía cerebral (Iopromida)



Gráfica 5a

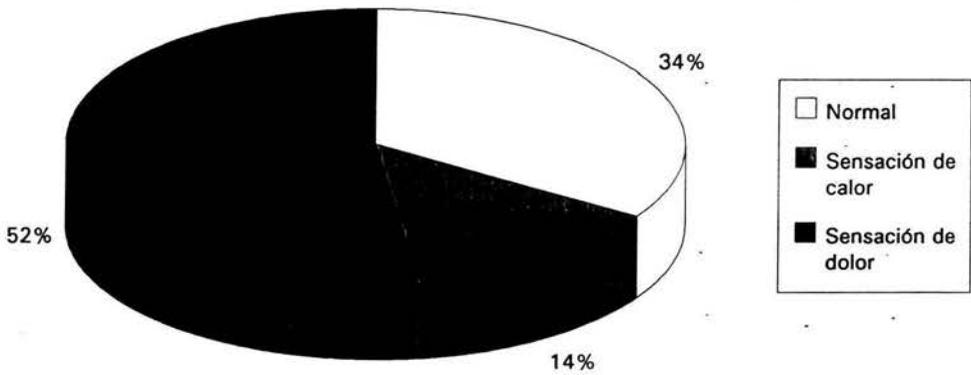
Intensidad de sensación al dolor en angiografía cerebral (Iopromida)



REACCIONES ADVERSAS DE LA IOPROMIDA DURANTE LA ANGIOGRAFIA CEREBRAL			
<i>Signos clínicos</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Duración (minutos)</i>	<i>Tratamiento</i>
<i>Náusea</i>	1	2	0
<i>Cefalea</i>	1	5	0
<i>Taquicardia</i>	1	2	0
<i>Total</i>	3		0

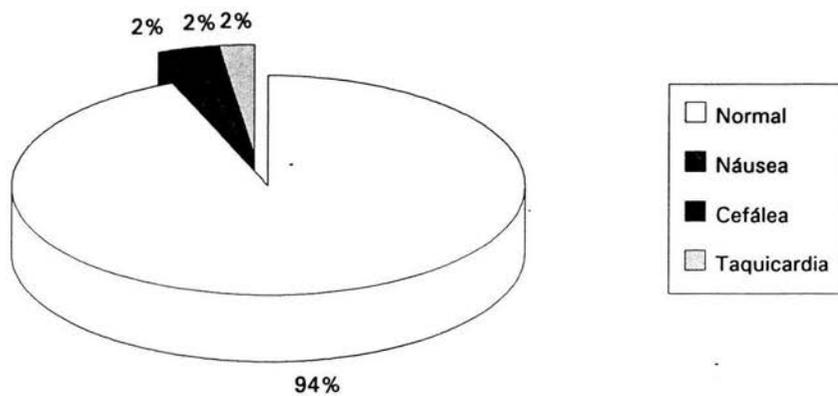
Tolerancia en angiografía cerebral con Iopromida

Gráfica 7a



Reacciones adversas en la angiografía cerebral con Iopromida

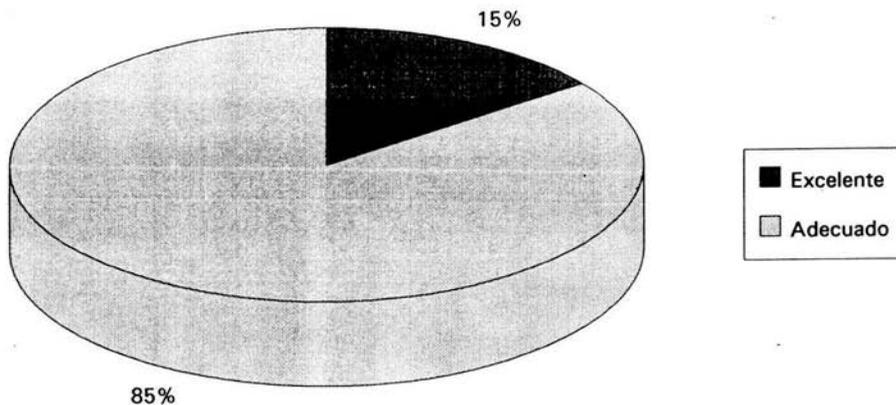
Gráfica 6a



HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN ANGIOGRAFIA CEREBRAL	
<i>I Normal</i>	<i>Número de pacientes 26</i>
II Anormal:	
a) Tumores	
- Craneofaringeoma	1
- Nasoangiofibroma	1
- Supraselar	2
- Meningioma	1
b) Angiopatías	
- Aneurismas	5
- Angiodisplasias	1
- Aterosclerosis	1
- Ectasia vascular	1
- Glomus yugular	1
- MAV	8
- Vasoespasmo	2
Total	50

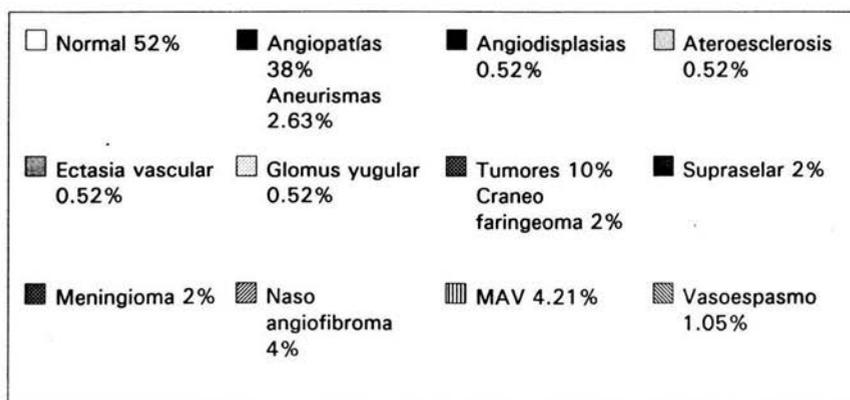
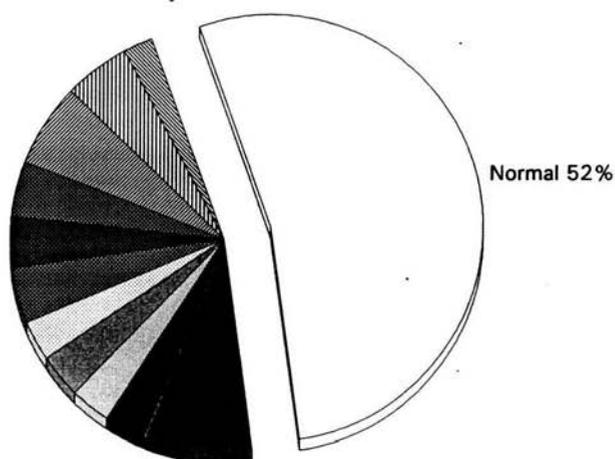
Calidad de visualización en angiografía cerebral con Iopromida

Gráfica 8a

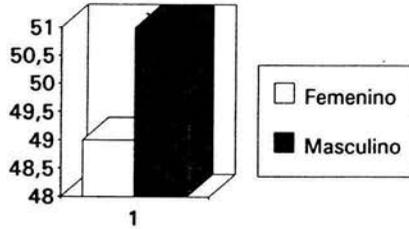


Hallazgos radiológicos en angiografía cerebral (Iopromida)

Gráfica N° 9a

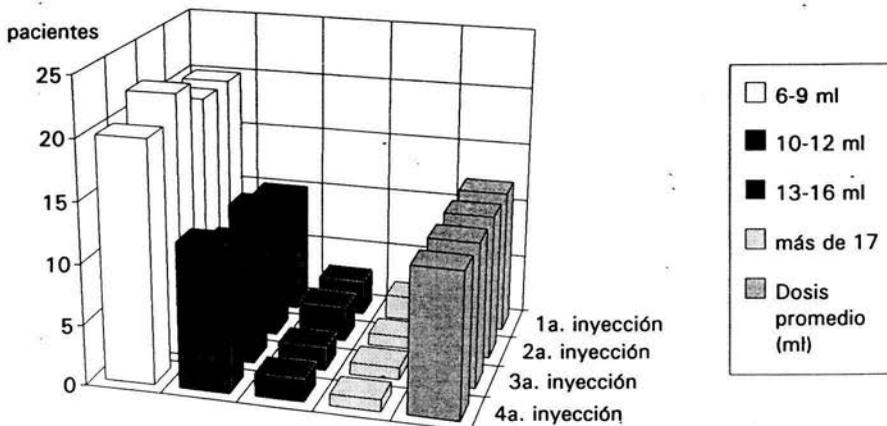


**Distribución por sexo
(Ioversol)**



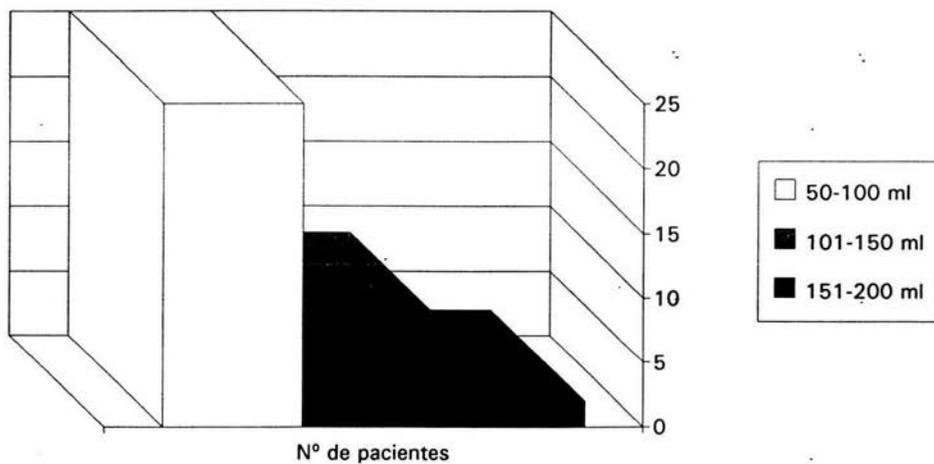
DOSIS ADMINISTRADA DE IOVERSOL DURANTE LA ANGIOGRAFIA CEREBRAL.				
Mililitros (ml).	1ra inyección (num. de pacientes)	2da inyección (num. de pacientes)	3ra inyección (num. de pacientes)	4ta inyección (num. de pacientes)
6-9	20	20	22	20
10-12	10	11	10	12
13-16	3	3	2	2
+17	2	1	1	1
Dosis promedio (ml).	12	12	12	12

Cuadro N° 1b



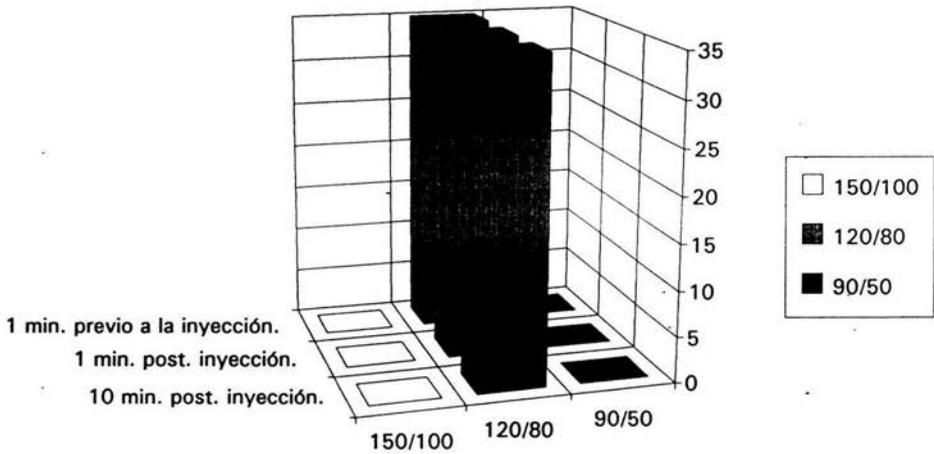
DOSIS TOTAL DE IOVERSOL 320 ADMINISTRADO POR ANGIOGRAFIA CEREBRAL.	
MILILITROS (ml)	Número de pacientes
50-100	25
101-150	8
151-200	2
Total	35

Cuadro N° 2b



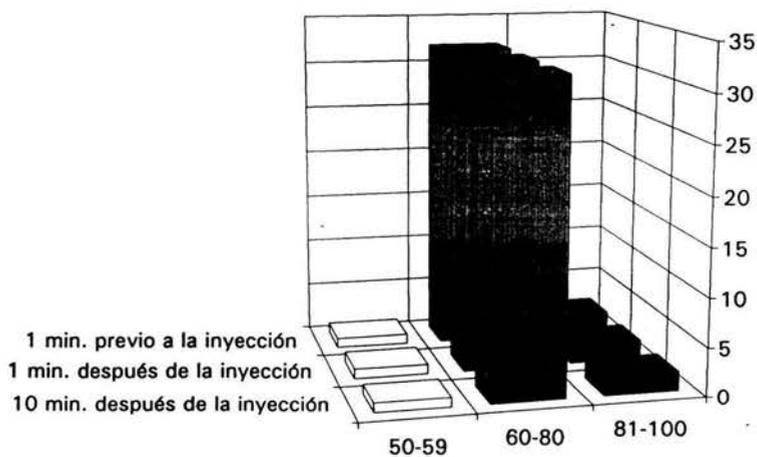
TENSION SANGUINEA EN ANGIOGRAFIA CEREBRAL CON IOVERSOL

mm Hg	1 min. previo a la inyección. (núm. de pacientes)	1 min. post. inyección. (núm. de pacientes)	10 min. post. inyección. (núm. de pacientes)
150/100	0	0	0
120/80	35	35	35
90/50	0	0	0
Total (pac).	35	35	35

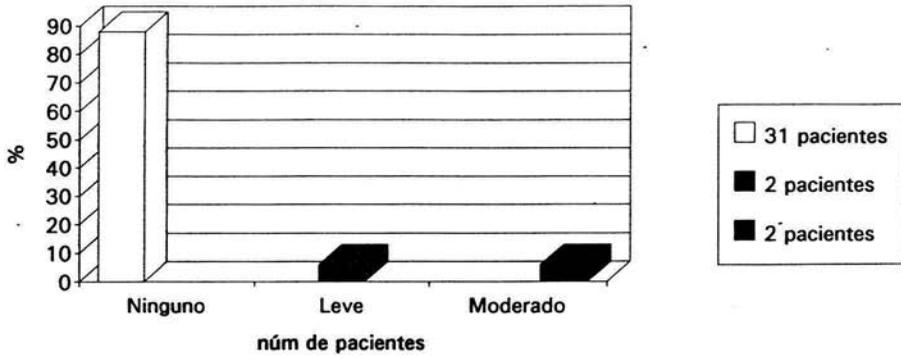


<i>PULSO EN ANGIOGRAFIA CEREBRAL CON IOVERSOL 320</i>			
<i>Pulsaciones/ minuto.</i>	<i>1 min previo a la inyección</i>	<i>1 min después de la 1ra inyección</i>	<i>10 min después de la 1ra.inyección</i>
<i>50-59</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
<i>60-80</i>	<i>32</i>	<i>32</i>	<i>32</i>
<i>81-100</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>2</i>
<i>Total</i>	<i>35</i>	<i>35</i>	<i>35</i>

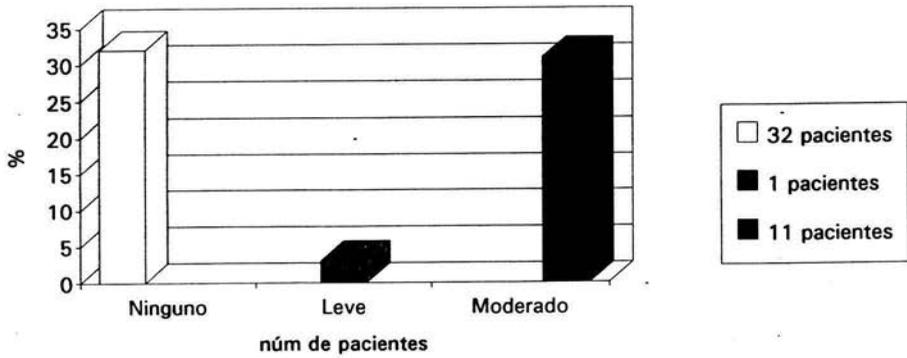
Cuadro N° 4b



Intensidad de sensación al calor en angiografía cerebral (Ioversol 320)

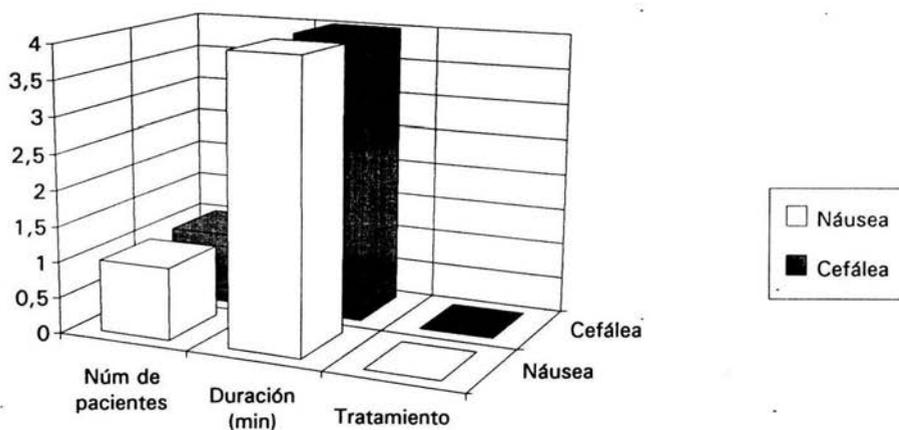


Intensidad de sensación al dolor en angiografía cerebral (Ioversol 320)



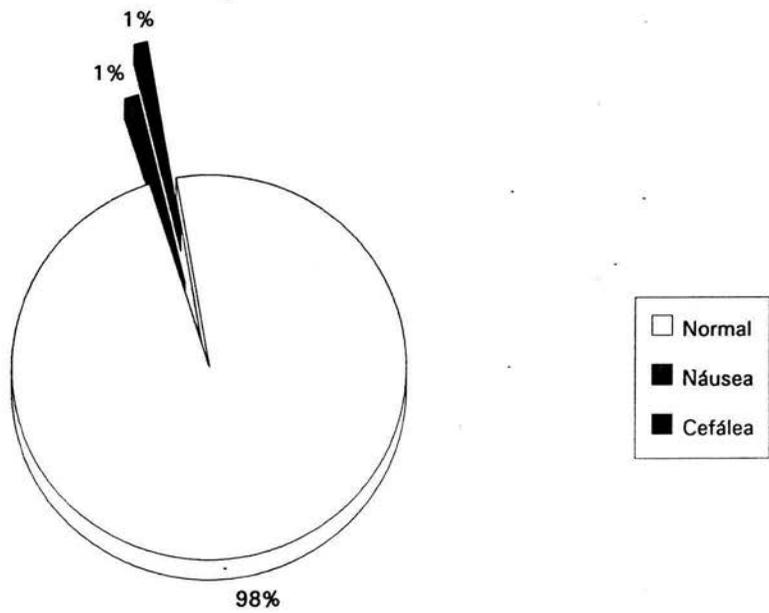
REACCIONES ADVERSAS DEL IOVERSOL 320 DURANTE LA ANGIOGRAFIA CEREBRAL.			
Síntomas	Número de pacientes	Duración (minutos)	Tratamiento
Náusea	1	4	0
Cefálea	1	4	0
Total	2		0

Cuadro N° 5b



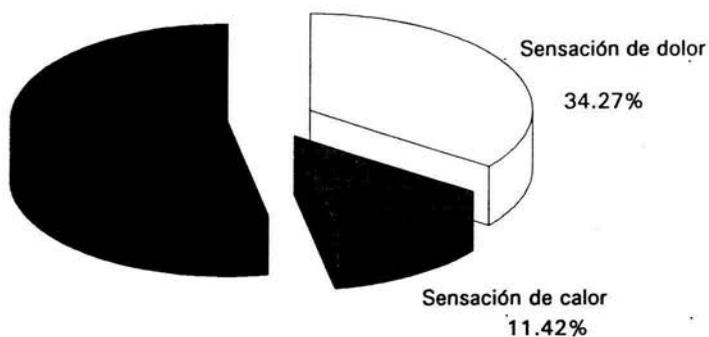
Reacciones adversas en la angiografía cerebral con loversol

Gráfica 6b



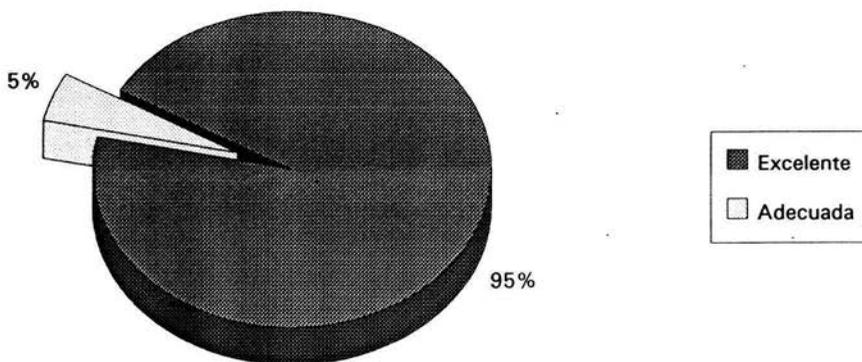
Tolerancia en angiografía cerebral con loversol 320

Gráfica 7b



Calidad de visualización en angiografía cerebral con loversol 320

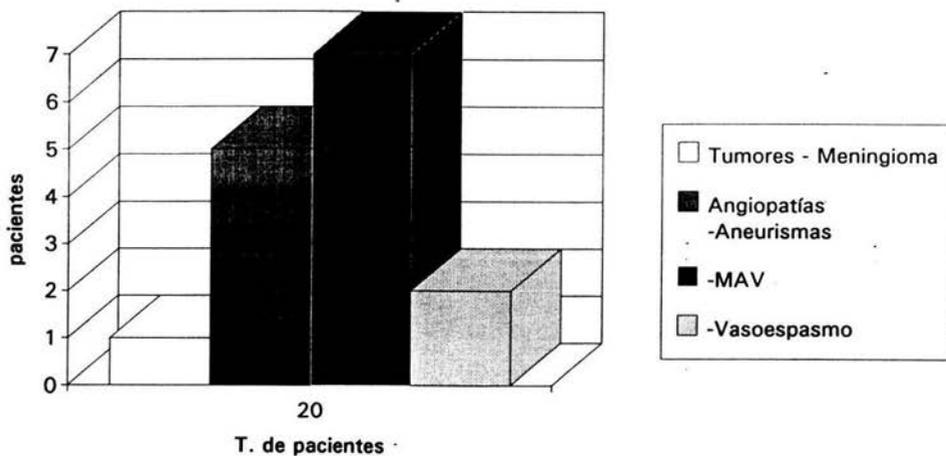
Gráfica 8b



HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN ANGIOGRAFIA CEREBRAL CON IOVERSOL 320.

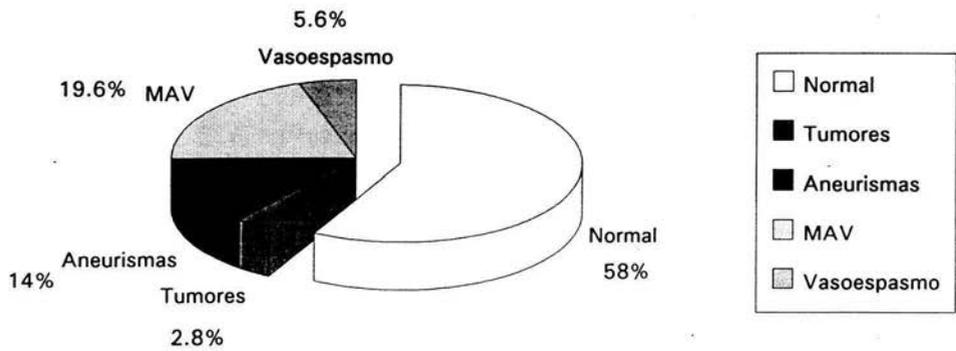
	Número de pacientes
I Normal	20
II Anormal:	
a) Tumores	
- Meningioma	1
b) Angiopatías	
- Aneurismas	5
- MAV	7
- Vasoespasmos	2
Total	35

Cuadro Nº 6b



Hallazgos radiológicos en angiografía cerebral (loversol)

Gráfica 9b



DISCUSION

Parece de contexto presentar en una casuística de comparar la frecuencia e intensidad de los efectos adversos con el uso de medios de contraste no iónicos (Iopramida e Ioversol). Sin embargo, nuestros resultados mostraron un 6% de efectos adversos con la Iopramida y de un 5.7% para el Ioversol. Y en cuanto a la tolerancia con la Iopramida se presentó una sensación de dolor del 52% (leve 30% y moderado 22%) y 14% de sensación de dolor de 34.27% (leve 2.85 y moderado 31.42%) de sensación de calor 11.42% (leve 5.7%, moderado 5.7%).

En ningún caso se presentó dolor o calor inaguantable.

CONCLUSIONES

Los medios de contraste no iónicos son bien tolerados por los pacientes debido a sus propiedades fisico-químicas.

El Ioversol en este estudio es mejor tolerado por los pacientes presentando reacciones en un 5.7%, mientras que la Iopramida sólo presentó el 6%.

El Ioversol mostró una menor sensación de calor y menor duración e intensidad de cefalea y náusea, en comparación con la Iopramida. Reacciones adversas que generalmente requieren observación médica.

BIBLIOGRAFIA:

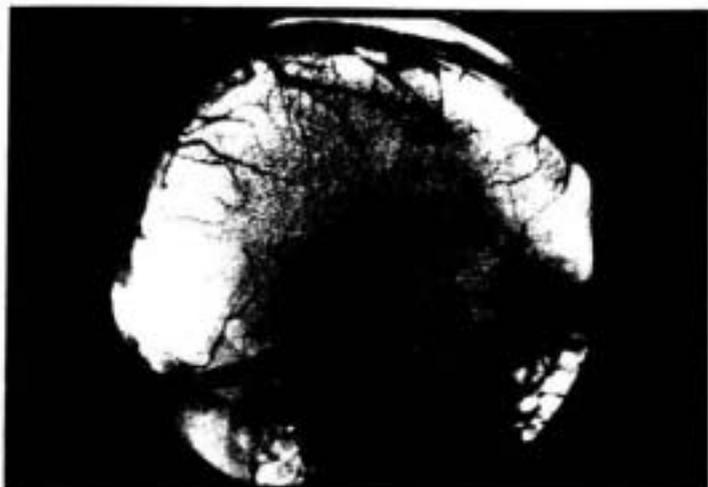
- 1.- Bruce, L. Mc Clennan et col. Cerebro espinal fluid transfer of contrast material at Urography vol. 113-No 3 1970.
- 2.- Eknoim Sven Vascular Contrast Media use in the Central System 1991, pp 83-93.
- 3.- Eloy Rosy, Corot Claire, Belleville Jean Clinical material, Contrast media for angiography 7(1991):89-197.
- 4.- Felix R. et col. Contrast Media from the past to the Future symposium Berlin 1987 march 27-28 pp 41-51.
- 5.- Keysser R. Survery of the Clinical Trial Programme whith Ultravist from. Contrast media from the past to the Future, symposium. Berlin March 27-28 1987. Threme Verlag.
- 6.- Laser. E. C, kolt, W. p.J.H. Contrast media activation of serum complement system. Invest Radiol 9,6A (1974).
- 7.- Mallinckrodt Medical Optiray Inc St. Louis, Mo 63642 USA 1990.
- 8.- Mallinckrodt. Radiology optiray (Ioversol) the "friendlier" contrast media molecule 1990.
- 9.- Mc. Clennan. L. Bruce Ionic and Nonionic iodinated contrast Media: Evolution and Strategies for use AJR. 15:225-233. Agosto 1990.
- 10.- Mutzel W. Srefert H.M. Speck U. Acta Radiol Suppl 362, 111-115 (1980).
- 11.- Mutzel W., Speck U. fortschr Ro at gnetr. Suppl 118-1117 (1983).
- 12.- Niendorf H.P y flores E. Medios de Contraste iónicos y no iónicos características fisicoquímicas y farmacológicas. Presente at the annual meeting of the Michigan Radiological. Society Detroit, MI. March 1990.
- 13.- Robert H, setts Wilkins Neurosurgery Rengachary 1985, vol 1, pp 280-283.
- 14.- S. Kalpe I.O. Neuroradiology 24 219-223 (1983).
- 15.- Speck Ulrich X-Ray contrast media Over view, Use and pharmaceutical Aspects 1991 pp 1-40.
- 16.- Speck. U. Mütz el W, Weinmann H-5 Chemistry, physicochemistry and pharmacology of known and new contrast media for angiography, urography and TC enhacemet: in taenzer U, Zeittler E (eds), contrast media in urography, angiography and TC, pp 2-10 (Thime, Sttugart 1983).
- 17.- Thron A, Ratzka M. Uorgt K, Nadjmi M. Iohexol and Ioxaglate in cerebral angiography in taenzer U. Zeitler E (eds), contrast

- media in urography angiography and TC, pp 115-119 (thieme, Stuttgart 1983.
- 18.- Wolf K. J. Stwidle, B, Banzer D. Keysser R, Taenzer Zeitler Contrast- Media in urography, angiography and TC Thieme Verlag 1983, pp 102-105.
 - 19.- Wolf G. Aren Son R. Cross A: A: Prospective trial of ionic versus noionic contrast agents adverse effects AJR 15 2,5(1989) 939-944.
 - 20.- Zentrale Biologische Fors Chung Arzneimitte Information Redacción médica Ultravist pp 1-27.
 - 21.- Waldron RL, Bridenbaugh R, Purkerson M, Dempsey EW The effect on angiographic contrast media at the cellular level in the brain. Radiology (1979) 108:187.
 - 22.- Lasser EC, Kolb WP, Lang JH. Contrast media activation of serum complement system invest Radiol (1974)9,4:6A.
 - 23.- Waldron RL, Bryan RN. Effects of contrast agents on the blood-brain barrier. Radiology (1975)116:195.
 - 24.- Lalli AF. Contrast media reactions: Data analysis and hypothesis. Radiology (1980)134:1.
 - 25.- Brasch RC. Allergic reactions to contrast media: Accumulated evidence. Amer J Roentgenol (1980)134:797.
 - 26.- Higgins CB. Overview and methods used for the study of the cardiovascular actions of contrast materials. Invest Radiol (1980) 15,6:S188.
 - 27.- Speck U, Siefert H-M, Klink G. Contrast media and pain in peripheral arteriography. Invest Radiol (1980)15:S335.
 - 28.- Rapoport S, Bookstein JJ, Higgins CB, Carey PH, Sovak M, Lasser EC. Experience with metrizamide in patients with previous severe anaphylactoid reactions to ionic contrast agents. Radiology (1982) 143:321
 - 29.- Sage MR: Blood-brain barrier: Phenomenon of increasing importance to the imaging clinician. Amer J Roentgenol (1982) 138:887.
 - 30.- Morris TW, Kern MA, Katzberg RW. The effects of media viscosity on hemodynamics in selective arteriography. Invest Radiol (1982) 17,1:70.
 - 31.- Skalpe IO. The toxicity of non-ionic water-soluble monomeric and dimeric contrast media in selective vertebral angiography. Neuroradiology (1983) 24:219.
 - 32.- Willcox J, Evill CA, Sage MR. Effects of intracarotid ionic contrast material on the blood-brain barrier in a rabbit model

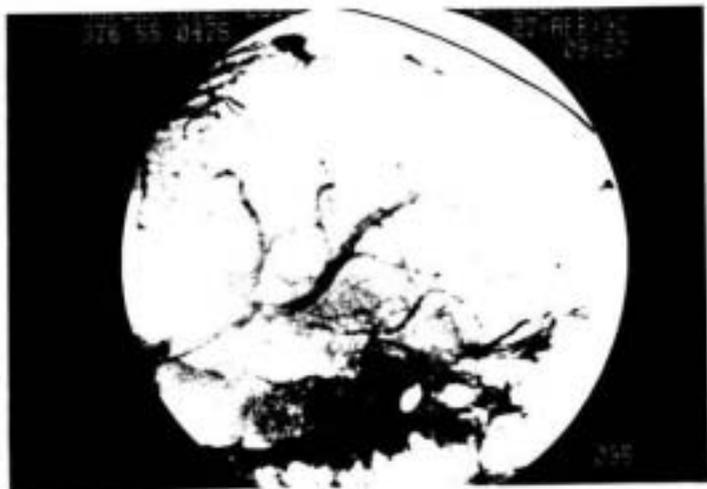
Neuroradiology (1986) 28,3:271.

- 33.- Development of Nonionic Contrast Media Torten Allimén, Md vol 20 From the Department of Diagnostic Radiology, Malmo 9 Sweden pp 1-9.
- 34.- Contrast Media Reactions: Data Analysis and Hypothesis Anthony F. Lalli M. D. *Radiology* 134: 1-12 January 1980 1-12.
- 35.- Patient safety and adverse events in contrast medium examinations. Proceedings of the Nycomed Scientific symposium 1989 held in Oslo Norway 18-19 October 1988.

N O R M A L



I O P R O M I D A



I O V E R S O L

N O R M A L

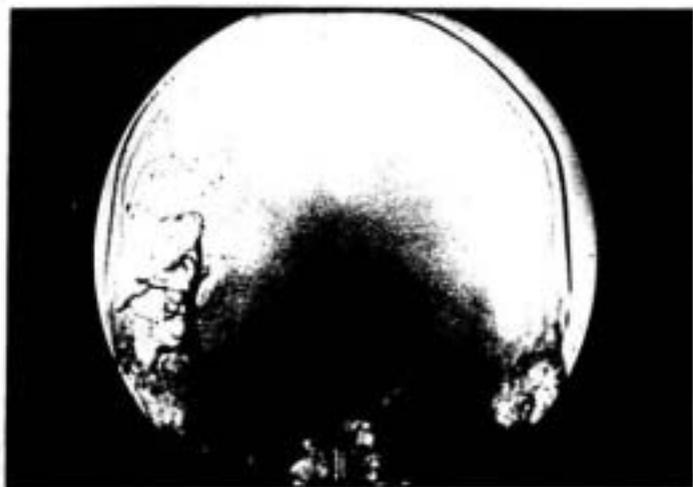


I O P R O M I D A

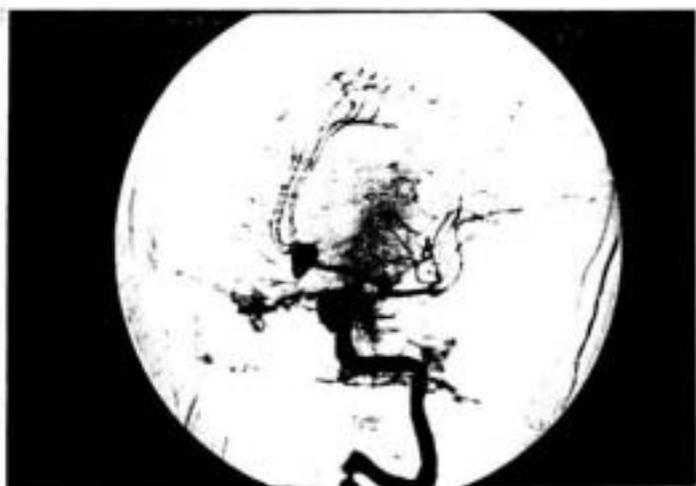


I O V E R S O L

ANEURISMA

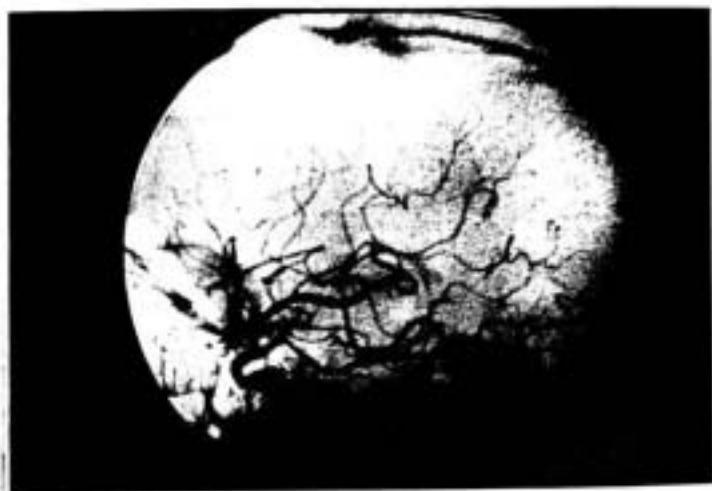


IOPROMIDA



IOVERSOL

VASOESPASMO



IOPROMIDA



I O V E R S O L

MALFORMACION ARTERIO-VENOSA

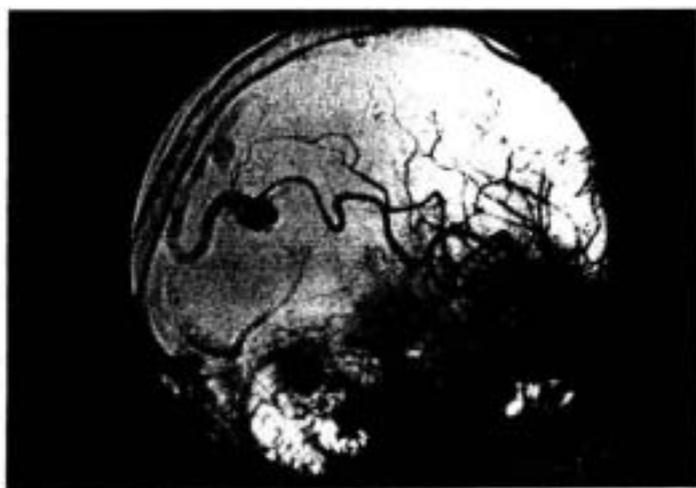


IOPROMIDA



IOVERSOL

MALFORMACION ARTERIO-VENOSA

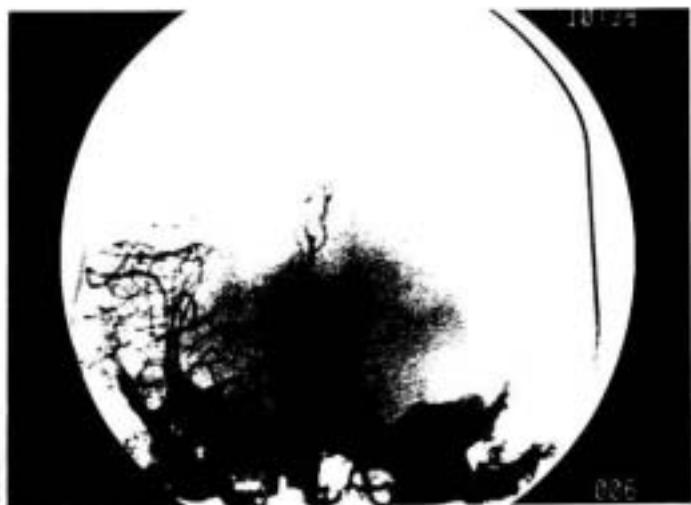


IOPROMIDA



IOVERSOL

N O R M A L



I O P R O M I D A



I O V E R S O L