

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE QUIMICA**

**Medios de Contraste  
Radiológicos**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICO FARMACEUTICO-BIOLOGO**

P R E S E N T A  
**ALBERTO ELIAS AZAR**



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.

CLAS. Tesis  
AÑO. 1973  
FECHA 1973  
PROC. H. L. 89  
9

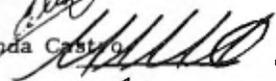
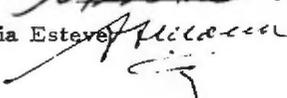


QUÍMICA

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

|               |                                   |
|---------------|-----------------------------------|
| Presidente:   | Prof. Ramón Ulacia Esteve         |
| Vocal:        | Prof. Miguel A. Cevallos Leal     |
| Secretario:   | Prof. Mario Miranda Castro        |
| 1er. Suplente | Prof. Ethelvina Medrano de Jaimes |
| 2do. Suplente | Prof. Dea Coronado Berdomo        |

Tema desarrollado en la biblioteca de Laboratorios R. U. D. E. F. S. A.  
en la biblioteca del I. M. S. S.  
en la biblioteca del Hospital Nacional de Cardiología  
en la biblioteca del Hospital General.

|                     |  |
|---------------------|--|
| Sustentante:        | Alberto Elías                   |
| Asesor del tema:    | Q. F. B. Mario Miranda Castro  |
| Supervisor técnico: | Q. F. B. Ramón Ulacia Esteve   |

A MIS PADRES CON TODO MI CARÍÑO.

A MIS HERMANOS.

A MI ABUELITA Q. E. P. D.

A MI HIJA.

A DOLORES.

QUIERO HACER PATENTE MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO  
AL Q. F. B. RAMON ULACIA ESTEVE POR SU VALIOSA COLABO  
RACION, DIRECCION Y CONSEJOS, QUE SIN LOS CUALES HU--  
BIERA SIDO CASI IMPOSIBLE LA ELABORACION DE ESTE TRA-  
BAJO.

Y A LOS LABORATORIOS R. U. D. E. F. S. A. POR EL MATERIAL  
Y AYUDA ECONOMICA QUE DE ELLOS RECIBI.

## INTRODUCCION

El avance espectacular que la Farmacia ha logrado en los últimos 60 años ha permitido un incremento notable en la esperanza de vida. Este avance cubre todos los campos útiles a la medicina, tanto en los productos que se emplean para curar enfermedades como en los que se utilizan para prevenir y aliviar padecimientos y como auxiliar en el diagnóstico de los mismos.

Un grupo importante de estos últimos son los productos conocidos bajo el nombre genérico de "Medios de Contraste Radiológico".

Su utilidad descansa en la propiedad de absorber los rayos X, produciendo en las radiografías sombras que permiten identificar los órganos normales y sus alteraciones patológicas.

Es interesante hacer notar que el uso de los medios de contraste implica la administración al organismo de dosis altas y en ocasiones múltiples y por la toxicidad propia del producto dificulta su manejo haciendo peligroso su empleo, sin embargo, el beneficio que en el diagnóstico clínico se obtiene de ellos, justifica el riesgo que implica su manejo aunque en ocasiones se ponga en peligro la vida del paciente.

Este campo de la farmacia, sigue en continuo avance, sus éxitos no se difunden ni popularizan, ya que su utilización y beneficio se encuentra restringido al ámbito del médico radiólogo.

Sin embargo para el farmacéutico, presenta un campo de mucho interés ya que aún cuando las características de su preparación tecnológica son similares a las de cualquier otro medicamento, requiere en la mayoría de los casos cuidados especiales.

Todo intento de investigación debe estar apoyado por una cuidadosa revisión bibliográfica de las características químicas de estos medios, de su farmacología, toxicidad y efectos principalmente los indeseables con el fin de que los nuevos productos que se preparen e investiguen intenten evitar los problemas que se han presentado en el pasado y que deben eliminarse para el futuro.

Este trabajo pretende recabar la mayor información bibliográfica a nuestro alcance para que sirva de escalón y apoyo a futuras investigaciones en el campo de los medios radiopacos y también pretende hacer notar la necesidad urgente de la realización de estudios más profundos sobre los medios de contraste existentes o bien sobre la búsqueda del medio de contraste ideal para cada estudio radiológico.

## DESARROLLO DEL TRABAJO

A continuación se presenta un cuadro con la clasificación general de los medios de contraste:

|   |                      |                                  |
|---|----------------------|----------------------------------|
| Medios<br>de<br>contraste<br>radiológicos | Inorgánicos          | subnitrate de bismuto            |
|   |                      | suspensiones de sulfato de bario |
|   |                      | suspensiones de bióxido de torio |
|   | hidro-<br>Insolubles | oleosos                          |
|   |                      | aceite yodado                    |
|   |                      | esteres yodados                  |
|   |                      | aceite yodoclorado               |
|   |                      | no oleosos                       |
|   |                      | fenobutiodil                     |
|   |                      | ac. benzámico                    |
|   |                      | ac. Iopanoico                    |
|   | Orgánicos            |                                  |
|   |                      | Yodopiracet                      |
|   |                      | propilyodona                     |
|   |                      | yodoftaleina                     |
|   |                      | ac. iofenoxico                   |
|   |                      | ac. yodoalfiónico                |
|   |                      | yodometamato de sodio            |
|   |                      | yodometansulfonato de sodio      |
|   | hidrosolubles        | bunamoidil                       |
|   |                      | acetrizoato de sodio             |
|   |                      | acetrizoato de metilglucamina    |
|   |                      | diatrizoato de sodio             |
|   |                      | diatrizoato de metilglucamina    |
|   |                      | diprotrizoato de sodio           |
|   |                      | ipodato de sodio                 |
|   |                      | metrizoato de sodio              |
|   |                      | tiropanoato de sodio             |
|   |                      | iotalamato de sodio              |
|   |                      | iotalamato de metilglucamina     |
|   |                      | ioxitalamato de metilglucamina   |
|   |                      | ioxitalamato de monoetanolamina  |

De todos los medios antes mencionados, en este trabajo solamente son tratados las suspensiones de bióxido de torio y sulfato de bario, como medios de contraste inorgánicos, y como medios de contraste orgánicos, el aceite yodado y sus derivados, la propilyodona, el yodopiracet, yodometansulfonato de sodio, yodometamato de sodio, acetrizoato de sodio y de metilglucamina, diatrizoato de sodio y de metilglucamina, iotalamato de sodio y demetilglucamina, ioxitalamato de metilglucamina y de monoetanolamina.

En cada monografía se encuentran asentados de una manera uniforme los diferentes nombres que reciben, las principales características fisicoquímicas y las preparaciones comerciales, de las cuales continúan resúmenes de ensayos químicos, farmacológicos y clínicos.

## MEDIOS DE CONTRASTE

La absorción de los Rayos por un elemento dado es, función del número atómico que le corresponde. Esto está expresado por la ley de Bragg y Pierce

$$r = K N^4 L^3$$

- r = absorción  
K = constante (entre ciertos límites)  
L = longitud de onda de la radiación utilizada  
N = número atómico del elemento absorbente.

Esta absorción es la misma cualquiera que sea el estado físico del elemento y notablemente es independiente de su forma de unión en una molécula.

Los tejidos duros, como el hueso, en los que los elementos tales como fósforo y calcio, de números atómicos 15 y 20, son absorbentes, pueden proporcionar una imagen directa cuando son atravesados por un haz de rayos X. Por el contrario, los tejidos suaves formados de moléculas orgánicas en las que figuran sobre todo elementos ligeros como el carbono, el hidrógeno, el oxígeno, el nitrógeno (de números atómicos 6, 1, 8, 7) son prácticamente transparentes a los rayos X.

Para poder examinar radiológicamente los órganos y cavidades naturales o patológicas de los cuerpos es necesario recubrir o impregnarlos con un producto que contenga en su molécula uno o varios elementos opacos a los rayos X.

El contorno aparece así visible. Las sustancias utilizadas con este fin se llaman medios de contraste u opacificantes radiológicos.

La necesidad de introducir en el organismo sólo elementos no tóxicos, que tengan un número atómico elevado, nos deja sólo una reducida posibilidad para escoger.

El primer elemento escogido fue el bismuto (No. At. = 83)

utilizado por Hemmeter en Alemania, J. Ch. Roux y V. Baltazar en Francia y Cannon en U. S. A. , en 1896, bajo la forma de subnitrate o de carbonato, para la radiografía del tubo digestivo, provocó graves intoxicaciones por solubilización del mismo en el tránsito intestinal, siendo abandonado rápidamente y reemplazado por el Bario (No. At. - 56) (Gunther y Bachena, 1911; Krause et Schilling, 1912). Desde entonces es corriente utilizarlo como opacificante bajo la forma de sulfato en suspensión fina.

El Torio (No. At. = 90) se ha propuesto el estado de bióxido coloidal, quedando relegado actualmente por ser bastante radioactivo.

La plata (No. At. = 47) bajo la forma de nitrato o de coloides (collargol, Protargol), utilizados para opacificar las vías urinarias, se descartó rápidamente por producir frecuentemente graves nefritis.

De todos estos productos minerales, el sulfato de bario ha quedado como el único que se utiliza en la práctica diaria.

En relación a los productos orgánicos, los elementos absorbentes de los rayos X que pueden ser utilizados son relativamente poco numerosos. Los halógenos, fáciles de fijar sobre un soporte orgánico son excelentes elementos opacificantes, en particular el bromo y el Iodo con números atómicos elevados (35 y 53). El Iodo es el que más se prefiere ya que, corresponde muy bien a la región de rayos X utilizados para las exploraciones radiológicas ( $L = 370 \mu$ ).

Los medios de contraste orgánico que merecen retener la atención son los constituidos por moléculas iodadas.

Antes de iniciar la relación monográfica de las diferentes preparaciones opacificantes, considero necesario precisar algunas nociones generales en relación a su empleo.

Los productos empleados pueden ser insolubles en agua o hidrosolubles, los primeros son lentamente reabsorbidos por los tejidos y por lo tanto son muy lentamente eliminados por el organismo.

Las cavidades y organismos que se van a opacar pueden encontrarse:

1) En comunicación con el exterior: El producto de contraste puede ser introducido directamente. Así el tubo digestivo puede ser opacificado con Sulfato de Bario introducido por vía oral o rectal, de los bronquios (Broncografía), de los senos, de las glándulas salivales (Sialografía), del útero y de las trompas (Histerografía, Salpinografía) - tracto urinario inferior (Urografía o pielografía ascendente o retrógrado).

2) Sin comunicación con el exterior, o bien sin comunicación fácil, aquí podemos encontrar algunas variantes: a) cuando el producto de contraste puede ser inyectado directamente en el órgano, en este caso, el medio radiopaco inyectado es difícil de extraerse después de efectuado el examen, el empleo de una sustancia hidrosoluble disminuye esta dificultad, de esta manera pueden ser exploradas venas (flebografía) las arterias (Arteriografía), las articulaciones (Artrografía).;

b) Cuando el medio de contraste es introducido en el órgano, ya sea por vía oral y sea absorbido por la mucosa intestinal o ya sea por vía intravenosa y que se lleve a cabo la concentración selectiva en ciertos órganos y que sean opacos a los rayos X. Es así que diferentes compuestos son fijados en el parénquima del retículo endotelial permitiendo efectuar los exámenes del bazo (Esplenografía) o del hígado (Hepatografía). Independientemente de una fijación eventual selectiva más o menos transitoria de los productos que se eliminan por el hígado y por el riñón.

El empleo de los productos de contraste acarrea cierto número de problemas, debido a su misma composición, por lo que deben de tener ciertas cualidades o características:

1) Que sean ricos en yodo para producir una absorción notable de los rayos X, ya que se produce una dilución inevitable en su paso por el organismo.

Concentraciones de 40 a 70% de yodo son las más comunes. De hecho no es un factor necesario para la obtención de una opacificación satisfactoria, ya que depende en gran parte de la acumulación del producto en el órgano por examinarse (Esclarecimiento).

2) Deben ser lo suficientemente estables para no permitir la liberación en el organismo de yodo mineral (I<sub>0</sub> o I<sub>1</sub>) que pueden generar accidentes de yodismo.

3) El soporte de la molécula tiene que ser de tal naturaleza que por sí misma sea lo menos tóxico posible.

Estas condiciones imponen al farmacéutico que prepara los opacificantes radiológicos la necesidad de efectuar los controles más serios.

1) La determinación de yodo "orgánico" por los métodos generales de la determinación de halógenos en sustancias orgánicas. -- Se debe hacer notar que por los derivados yodados las técnicas que eviten la mineralización total de la molécula son muy a menudo aplicables en --

los casos en los que el yodo pasa fácilmente (desligarse) de su soporte orgánico pasando a su forma de iones I. Es por esto que el Codex a retenido para la determinación del yodo en la yodofotaleína la mineralización de los halógenos por hidrogenación (acción del Zinc y de una aleación, níquel, aluminio en medio alcalino).

2) Determinación de yodo mineral.

3) Ensayo de tolerancia en los animales.

A pesar de las precauciones, los accidentes sobrevienen en ocasiones.

Se deben tomar en cuenta como contraindicaciones generales:

- Insuficiencia renal que sin impedir el examen de una manera formal, obliga a tomar ciertas precauciones.

- Estado patológico de la célula hepática.

- Estados de hipertiroidismo, en cuyo caso la introducción de un producto yodado puede ser causa de serios disturbios.

- Medicación mercurial, ya que puede provocar accidentes de intoxicación.

BIOXIDO DE TORIO

## BIOXIDO DE TORIO

Nombres: bióxido de torio

Fórmula desarrollada:  $O=Th=O$

Fórmula condensada:  $ThO_2$

Peso molecular: 264.05

Punto de fusión: funde a una temperatura de más de  $2,800^{\circ}C$ .

Aspecto: Polvo cristalino blanco, pesado, infusible, cuando es calentado se vuelve incandescente.

Solubilidad: Insoluble en agua o soluciones alcalina, poco soluble en ácido.

Contenido de Torio en por ciento: 87.87%

Preparaciones comerciales: Torotrast. La suspensión coloidal de Torotrast contiene un 25% del material de contraste.

Dosis: La dosis que se empleaba se determinaba por el peso corporal del paciente, 3 ampollitas con 100 ml cada una.

Usos: Se empleaba como agente de contraste, especialmente en hepatografía y esplenografía por lo que todo lo tratado en esta monografía se referirá principalmente a estos dos tipos de exámenes.

Metabolismo: El metabolismo del bióxido Torio inyectado es un poco complicado por el hecho de que sus productos de descomposición difieren químicamente de él.

El mesotorio y el Torio X son isotopos del Radio y como él son depositados principalmente en el hueso. El Torón es un gas y penetra en la sangre, siendo excretado el 0.1% aproximadamente y el resto se desintegra rápidamente a Torio A. De cualquier forma son liberadas

muchas partículas alfa provocando daño principalmente en el hígado, bazo y hueso. (5)

Schlund (94) encontró por medio de mediciones que una ampollita de la preparación fresca de bióxido de torio emite la misma cantidad de partículas Alfa por segundo que un microgramo de Radio. Por lo tanto la radioactividad de las partículas Alfa de tres ampollitas (dosis -- promedio humano), es equivalente a tres microgramos de Radio.

Taft (107, 108, 109, 110) encontró que los rayos Gamma -- localizados en los cuerpos de las mujeres por radioenvenenamiento eran equivalentes a 1.37 microgramos de Radio.

El Instituto de Radio de la Academia de Freiburg, en Alemania de acuerdo con Kadrnka (50) investigó la actividad de 100 ml. de una solución de Bióxido de Torio y encontró que tenía una radioactividad equivalente a 1.4 microgramos de Radio.

Pearse (76), Warren y colaboradores (117) encontraron que 75 cc. de una solución de Bióxido de Torio es equivalente a 0.8 microgramos de Radio, mientras que la actividad de las partículas Alfa tiene una equivalencia que varía de 1.5 a 3 microgramos de Radio. Las partículas predominantemente emitidas por el Torio son Alfa y Beta (33, 62), aún cuando también emita rayos Gamma (129).

Toxicidad: En la lectura de las informaciones hechas por los diferentes investigadores que han empleado el Bióxido de Torio, ya sea con fin de diagnóstico o en experimentación, uno se puede dar cuenta de la tendencia favorable de algunos autores por el empleo de dicho -- medio opaco ya que enfatizan sus grandes cualidades minimizando su toxicidad particularmente las debidas a su radioactividad, no dejando de -- existir por lo tanto la tendencia antagónica.

Así Yater y Otell (125), que recopilaron ampliamente las -- informaciones publicadas en relación a la inocuidad de la solución de Torio ( $\text{ThO}_2$ ), establecieron que la oficina de Patrones determinó que la -- radioactividad total del Bióxido de Torio es despreciable, siendo esto lo contrario a lo que la misma oficina estableció más tarde argumentando -- que sus primeras pruebas eran informales y que no habían estudiado el -- problema lo suficiente como para establecer algo definitivo.

Otro grupo de autores hacían sentir su temor por la posi-- ble existencia de algún efecto latente debido al uso de algunas prepara-- ciones de Torio. Ericksen y Rigler (31) al mismo tiempo que pensa-- ban que podía existir algún peligro debido a la prolongada persistencia -- del Torio, en el organismo afirmaban que dicho elemento era lo sufi--

cientemente eliminado pudiéndose emplear con seguridad.

Robins y Goldberg (88), y Allen y Camp (2) también admitían la posibilidad de un daño futuro; sin embargo no pudieron encontrar indicaciones definitivas de los efectos peligrosos.

El hecho de que la solución de Bióxido Torio produce opacidad en el hígado y bazo de los animales inyectados, fue descubierto en 1929 por el investigador japonés Oka, M. (73, 74) y fue Radt (82, 83) quien preparó una suspensión de bióxido de torio útil en el diagnóstico, dicho compuesto se encontraba en una concentración de 200 mg/ml con un tamaño de partícula de 3 a 10 milimicras. Después de los trabajos realizados por los autores anteriormente mencionados, muchos investigadores realizaron experimentos más o menos extensos en animales. Selbie (96) encontró que el 40% de las ratas inyectadas con Torotrast desarrollaron sarcoma, pero subrayó que, en ratones si el período de observación era insuficiente, este efecto no se observaba.

En otro informe Selbie (97), Roussy, Oberling y Guérin (90) se opusieron al uso de bióxido de torio, ya que encontraron producción de sarcomas en ratas y ratones de experimentación. Informaron también que inducía tumoración en los animales de experimentación (68, 91). Existen evidencias experimentales de desarrollo de fibrosis en los animales en los sitios de depósito de bióxido de torio coloidal, después de una inyección (6, 10, 14, 69, 104, 105, 112).

Huguenin y Nemours (45) sugirieron que podría provocar insuficiencia hepática. Ucke (115) previene que la obstrucción debida a la suspensión de bióxido de torio puede perjudicar la función inmunizante del Retículo Endotelial, mientras que Bauke y Koch (7) y Bucky y Leitner (13) mostraron que la habilidad fagocitaria se disminuía en conejos inyectados.

Erhardt (30) encontró que en ratones inyectados con la preparación de bióxido de torio no llegaban a embarazarse mientras que Kadrnka (50) observó que en cobayos inyectados, el desarrollo normal del animal joven se veía adelantado.

Steward, Einhorn e Illick (106) fueron los primeros en obtener sombogramas colocando el bazo proveniente de autopsia sobre un bastidor fotográfico.

Hirsch y Morton (43) colocaron secciones de hígado y bazo sobre películas, no encontrando trazas de radioactividad después de cuatro semanas de exposición.

Pearse (76), en discusión del trabajo de Warren y Oehlbeck -

(117) establecen que el hígado y bazo de animales inyectados con la suspensión de Bióxido de Torio, un año después eran capaces de velar una película después de algunos días de exposición.

En estudios hechos en conejos por Orr y colaboradores (75) observan que el Torio no se elimina del cuerpo; que bloquea al menos en forma aparente el retículo endotelial y puede por lo tanto tener un efecto antagónico sobre el mecanismo de inmunidad. Puede provocar daño profundo en el parénquima del hígado y bazo con cambios degenerativos inmediatos y posteriores. Como es una substancia radioactiva presenta peligros por los efectos radioactivos.

Eliminación: Los efectos más severos en el empleo de Bióxido de Torio como medio de contraste son debidos a las radiaciones que desprende ya que casi no es eliminado y de hecho nunca lo es completamente. Con el fin de favorecer la excreción Nordenstrom y Bjorn (72) inyectan el Torotrast con 2, 3-dimercaptopropano (BAL), el cual había sido observado como destoxicante en casos de envenenamiento con arsénico y con otros metales pesados tales como oro, níquel, cromo, mercurio, antimonio, bismuto, etc., siendo el Torio fijado por los mismos órganos que fijan los metales arriba mencionados, el autor realizó su experimento en conejos y encontró que no favorecía la excreción del Torio, ya que este no fue hallado en la orina y no encontró radiación significativa entre la radioactividad del hígado, bazo, riñón, médula ósea amarilla de los animales tratados con BAL y los animales de control. Lambin (54, 55), Whitaker, Davie y Murgatroyd (121) y Vajano (116) mencionan la lenta eliminación del Torio, con sus posibles resultados posteriores. Según Salerno y Mattis (92) el bióxido de torio es fijado por el retículo endotelial y lentamente excretado por los riñones, siendo las sales de Torio excretadas también por la bilis.

En 1939 Harrington y Huggins (41), en un estudio experimental realizado en perros, encontraron que el Torio desaparecía completamente del torrente sanguíneo después de doce horas de aplicada la inyección del material de contraste y que la velocidad de absorción era ligeramente afectada por procedimientos tales como nefrectomía bilateral, esplenectomía, pancreatetectomía total y hepatectomía parcial.

Los cambios histológicos encontrados por Pohle y Ritchie (79) en su estudio experimental en conejos los consideran debidas a la presencia de Torotrast y consistían de una degeneración vacuolar de las células hepáticas, inflamación endotelial, necrosis aguda del hígado y fibrosis.

Efectos inmediatos colaterales: Se han informado reaccio

nes durante la inyección de Torotrast aún cuando son poco frecuente e incluyen fiebre ligeras, vómitos, fenómenos anafilactoides, exacerbación del asma, anemia pasajera, leucopenia y linfocitosis relativa (84). Se ha informado hematoemesis (vómitos de sangre) en tres pacientes con cirrosis (126), observando también en un paciente petequias generalizadas después de la inyección del Torio posiblemente debida al uso de Torotrast viejo. Zelman (128) reporta solamente incomodidad abdominal de corta duración.

Zastrov y Roloff (127) revisaron los informes de pacientes que habían recibido Torotrast durante los años comprendidos entre 1935-1950 de los cuales sólo 30 de ellos presentaron radioactividad residual, lesiones en el hígado, bazo, daño en el tejido hematopoyético y huesos, y posibles tumores. Estos autores afirman que el daño posterior ocurre frecuentemente y es a menudo de naturaleza severa; encontraron varios tumores en el hígado y vesícula biliar siendo atribuidos a la influencia del Torotrast, así como un caso de leucemia, cirrosis hepática y colitis ulcerativa.

Boyd y colaboradores (11) investigan los efectos del Torio en 168 pacientes que recibieron Torotrast durante los años de 1926 a 1955. En la mayoría de los pacientes que recibieron inyección intraarterial de Torotrast, se encontraron trazas del mismo; 22 de ellos murieron dentro del mismo año en que recibieron el Torotrast, hubo 22 muertes de 98 pacientes calificados como padecientes de mal cerebrovascular; 14 muertes debidas al cáncer. Encontraron depósitos significantes de Torotrast en los tejidos blandos perivasculares, determinaron cambios en la sangre periférica, aumento en la incidencia de alteraciones en la tiroides y la radiación produjo daño en los cromosomas.

Reeves y Stuck (84) informan de otros peligros como hidrocefalia y daño en las raíces de los nervios craneales y espinales después de una prolongada exposición del tejido nervioso al Torio, casos similares fueron informados por Hughes (44) y por Dale and Love (23)

DaSilva y colaboradores (24) efectuaron un estudio similar de los efectuados por Zastrov y Boyd (11, 127) en un total de 2377 pacientes, encontrando Torotrast en 1107 de ellos e informan de casos de granuloma local debido a la retención del Torotrast, usualmente cerca al sitio de inyección y hacia los vasos sanguíneos como resultado de la extravasación. No son por sí mismos fatales; sin embargo el granuloma cervical puede producir muerte por destrucción del tejido e informa de tres casos en los que el granuloma favorece el desarrollo de tumores malignos en su periferia. Para estos autores los hallazgos más importantes son el gran número de granulomas, hemangioendoteliomas (sarcomas) y particularmente las discracias fatales existiendo una gran incidencia de -

leucemias; otras discracias sanguínea como la anemia aplástica o púrpura; también es significativo el número de muertes debidas a la fibrosis hepática (cirrosis) e informaron de 22 muertes debidas a sarcoma hepático. Buttner y Pol (15) discutieron el daño sobre el tejido local como resultado de la inyección del Torotrast y de su posible extravasación.

En 1943 Yater y Coe (124) informaron su experiencia en -- más de 300 pacientes durante un período de 10 años y establecieron no -- haber encontrado ninguna manifestación anormal después de la administración del medio.

En 1950 Henry, Thomas y Kaplan (42, 112) publicaron las -- experiencias obtenidas por 132 radiólogos en el empleo de Torotrast; -- se obtuvieron datos por medio de cuestionarios, recabando un total de -- 4,235 casos y encontraron dos casos que no se habían publicado y que se consideraban como malignos. Pirkey y colaboradores (77) hacen una -- revisión de la literatura y de los cuestionarios hechos por Henry y asociados y creen informar de un caso único en la historia de las experiencias con preparaciones de Torio coloidal, en la que el Torio se deposita sobre la mucosa de la vesícula biliar, normalmente la vesícula biliar no es visualizada con el Torotrast y encontraron presentes macrófagos como respuesta a la mucosa ulcerada.

Muchos autores han informado de la presencia del Torio -- por un período de 5 a 20 años, en el hígado, bazo, médula ósea o bien -- en alguna otra parte del organismo. Así Sánchez (93) informa de dos -- casos de hepatoesplenografía con Torotrast realizados hace 16 y 14 --- años respectivamente, y en los cuales se podía visualizar después de -- ese lapso en forma marcada el hígado y bazo; además encontró Torio -- en el sistema linfático de ambos. Todos los autores que reportan granulomas o tumores malignos hacen constar la presencia del Torio o de -- algunos de sus productos de degradación.

Los efectos retardados: Los efectos retardados se pueden clasificar en:

- A. Una posible inducción a neoplasma o carcinogenedad y
- B. Fibrosis local en el sitio de la inyección.

Se ha informado atrofia del hueso, necrosis y otra secuela con tan pequeñas cantidades como un microgramo de radio depositado -- en el cuerpo (60, 61). Las radiaciones ionizantes en dosis adecuadas -- se saben capaces de producir un cierto número de efectos retardados, --

fibrosis (3), inducción de neoplasmas malignos en una gran variedad de tejidos (8, 16, 26, 27, 65, 68, 91, 101, 111, 118) y desórdenes hematopoyéticos (24, 40, 52, 53, 50, 95, 118, 119). Spier (102) informó de un caso de anemia aplásica después de la administración intravenosa de una dosis desconocida de Torotrast después de 9 años. En la necropsia; la médula mostró aplasia y depósitos de Torotrast, el cual constituía el 5% del peso de la médula.

Los efectos principales de la radiación en el caso del Torotrast es el desarrollo de neoplasma maligno, necrosis y fibrosis en los órganos donde se deposita el material (31, 34, 36, 37, 51, 54, 80, 86, 98, 103, 114, 120).

A. Carcinogenicidad: En la revisión de la literatura y fuentes no publicadas se han encontrado casos en pacientes que habfan recibido previamente Bióxido de Torio; de esta forma Zollinger (13) informa de un sarcoma en el riñón después de una pielografía y encontró un depósito masivo de Torotrast cerca del tumor; afirma que es un tumor raro, pero -- que frecuentemente puede ser encontrado en animales después de la inyección de Torotrast por lo que piensa que fue la suspensión la causante de esta formación. Dunnant y Rutishauser (28) informan de 3 casos de sarcoma renal debidos a Torotrast.

Thomas y colaboradores (112), revisando la literatura y enviando un cuestionario a 167 radiologistas, fueron capaces de describir 5 casos de desarrollo malignos después de la inyección de Torotrast y afirman que estos resultados no indicaban un efecto carcinogénico en el hombre.

Los tumores en el hígado, descritos por McMahon y colaboradores (65) y Rigler y asociados (86) eran de apariencia similar describiendo el Torotrast como presente en muchas de las células del tumor. MacKay y Ross (64) informan de un hepatoma inducido por el Torotrast.

Entre los casos no reportados, Cocchi (18) cita dos casos de tumor maligno en el hígado, un sarcoma en el riñón (90, 91) y un caso de leucemia no reportado (74, 83), de lo que deduce la probable ocurrencia de más casos y que no han sido reportados.

Abrahamson y asociados (1) informan de un caso en el que el paciente murió con carcinoma alveolar bilateral de los pulmones 16 años después de una inyección de Torotrast; aún cuando el medio opaco no fue hallado en los pulmones, si lo fue en el hígado y bazo, por lo que los autores no consideran al medio de contraste como la causa del sarco

ma.

DaSilva (24) informa de 22 muertes debidas a sarcoma del hígado en pacientes que habfan recibido el Torotrast como medio de contraste.

**B. Fibrosis:** La fibrosis retardada en el sito de la inyección accidental subcutánea o perivascular, y la cirrosis en el sitio de depósito en el hígado se han reportado esporádicamente, pero no son reconocidos generalmente como complicación frecuente de la inyección de Torotrast (46, 65, 95). Ziffren (128) describe dos casos de inyección perivascular en donde el único efecto observado en un período de 2 a 3 años fue una cicatriz.

No se encuentra claro si la fibrosis resultante de los depósitos de Bióxido de Torio es el resultado de una irradiación local Alfa, irradiación Gamma o reacción química del Torio. El efecto probablemente no sea el resultado específico de la acumulación de las partículas en macrófagos, ya que a la tinción los agregados indican óxidos metálicos y de hierro que no producen cambios fibróticos (25, 38, 39, 48) y como el Torio es altamente insoluble y conocida fuente de irradiación local, parece más razonable concluir que los cambios son debidos a la radiación y no directamente a la acción química.

Jacobson y Rosenbaum (46), al informar de los hallazgos post-mortem en un caso examinado 5 años después de la inyección de Torotrast, describen la contracción de los túbulos del hígado con depósitos microscópicos de partículas de Bióxido de Torio, encontrándose libre en los espacios extracelulares, observaron una marcada fibrosis de los nódulos linfáticos y estimaron que el 27% del Torotrast inyectado se encontraba presente en el hígado. Rigler y Olfelt (87) informan de resultados similares al observar que después de 20 años de haber sido introducido el material, éste se encontraba presente en el hígado, bazo y nódulos linfáticos; observaron que el bazo se encontraba severamente reducido por la influencia del material y el desarrollo de cierto grado de tejido fibroso, que se veía aumentado en el hígado. Lindgren y asociados (57) hicieron un estudio con Torotrast en ratas observando la reabsorción del mismo de la cavidad peritoneal, apareciendo a los 2-3 días en las glándulas linfáticas del diafragma y mediastino y a la semana en las células del cuello.

Naegli y Lauche (70) demostraron experimentalmente la migración del Torotrast a lo largo del sistema retículo endotelial.

La migración y agregación del Torotrast ha sido resuelto —

experimentalmente por Wilson, Leduc y Corner (122, 123), cuyos estudios tienden a corroborar la observación roentgenográfica de la opacidad re---manente de los nódulos linfáticos del hígado. Otro informe muy detallado es el de Schmidt, Schulte y Lapp (95) cuyos estudios corroboran lo afir--mado por Wilson, Leduc y Corner. Otra evidencia de migración es la ob--servación del cambio de densidad del hígado y bazo, que va de una opacidad completamente uniforme a un patrón marcadamente reticular.

Jakob y Wachsmann (47) afirman que la fibrosis puede acre--centarse entre los depósitos de Bióxido de Torio y tejido después de la ex--posición a la irradiación diagnóstica o terapéutica.

Según MacMahon, Bates y Murphy (65) se pueden encontrar --evidencias de fibrosis retardadas en casos de sarcoma en las células endo--teliales del hígado.

Una revisión de la experiencia obtenida con Bióxido de Torio en el Hospital de la Universidad de Stanford arrojó una serie de 20 casos --de autopsia en los cuales la muerte ocurrió a intervalos variados después de la administración del material radio opaco. Cuatro de los pacientes --sobrevivieron más de un año después de la inyección y en todos el hígado --mostró cierto grado de fibrosis y en tres de los cuatro pacientes la fibro--sis era extensiva.

Uno de los informes más interesantes es el publicado por --Fisher y asociados (35) y en el que queda asentado un estudio en pacientes que previamente habían recibido Torotrast y que todavía presentaban ra--dioactividad; todos menos uno presentaron aberraciones en los cromoso--mas (los cuales se dividen o rompen), observando en el paciente que no --presentó aberraciones, la radioactividad residual era mínima.

Por lo resultados obtenidos, Rigler, Koucky y Abraham (86), Kadrnka (50), Cook (20) Contiades, Naulleau y Unger (19), Phole y Ritchie (78) y Capocaccio y Vallebona (17) recomiendan que por el posible peligro al sistema retículo endotelial, debido a las reacciones retardas, el uso de Bióxido de Torio sea limitado a pacientes de edad avanzada y en casos de--sesperados. Whitaker, Davie y Mugatard (121) limitan su uso en pacien--tes moribundos.

Hirsch y Morton (43), de acuerdo con los anteriores, aconse--ja el uso de este medio opaco en personas de edad avanzada o casos sin --esperanza.

Popper y Klein (81), por su actividad posterior, no aceptan --el empleo del Torotrast como trabajo de rutina. Otros autores que desa--

prueban el empleo de Torotrast son Amory y Bunch (3) y Thomas y asociados (112), especialmente estos últimos quienes piensan que la fibrosis en hígado, bazo y en el sitio de la inyección vascular es un riesgo que ha ce injustificable el uso del Torotrast.

Menville y Ané (66), Naegli y Lauche (69, 70) sugieren es-- perar los resultados de los estudios en un futuro.

Stewart, Einhorn e Illick (106) declaran que en vista del pe- ligro potencial existente, la suspensión no debe administrarse a menos - que se tenga la suficiente información que justifique su uso.

De todos los autores que se oponen al uso del material ra-- dioactivo, Marland (62, 63) fue el primero en dilucidar que aún cuando - las cantidades retenidas en el cuerpo eran muy pequeñas, sí eran reteni- das por un período de años y pueden provocar daños serios.

Evans (32, 33), después de medir la radioactividad de la -- suspensión del Torio, estableció que el aumento de la actividad de rayos Alfa del Mesotorium formado es una prueba de la peligrosidad de dicho - medio después de algunos años de haberse administrado.

Eungeler y Krautwig (14) concluyeron, después de un análi- sis crítico, que la substancia no se debería emplear en humanos, pero - sí seguir la investigación de sus efectos en animales de experimentación.

Buchner (12), Anders y Leitner (4), Leitner (56), Shute y - Davis (98) se pronuncian en contra de su uso en seres humanos, después de una serie de estudios histológicos.

El Consejo de Farmacia y Química de la Asociación Médica Americana (21) votó porque el bióxido de torio no sea administrado por- vía intravenosa.

Mamografía: En un estudio hecho por Romano y - - - - - McFetridge (89) informan de tres casos en los que se presentaron reac- ciones severas y hubo necesidad de amputación del seno de dos de ellos.- Estos mismos autores encuentran reacción de cuerpo extraño en el 50% - de los animales inyectados y concluyen que el método no es de suficiente valor diagnóstico como para disculpar los riesgos de reacciones serias.

Sowers y Masson (100) registraron un caso de necrosis gra- sosa extensiva después de la inyección de Bióxido de Torio coloidal, re- quiriendo mamectomía.

Ries y Nesirow (85) informan de tres pacientes que sufrie-

ron dolor considerable y endurecimiento de los senos después de la inyección de Bióxido de Torio coloidal y los roentgenogramas subsecuentes -- mostraron la presencia de la substancia en los ductos lactíferos 10 meses después de la inyección. El Torio retenido provocó una marcada reac--ción de cuerpo extraño (infiltración de macrófagos, formación de células gigantes, hialinización del tejido conectivo y necrosis).

## BIBLIOGRAFIA

1. - Abrahamson, L., O'Connor, N.H. Irish J. Med. Sci., 294, 229, 1950.
2. - Allen, E. V. and Camp. J.D. J. Am. Med. Ass., 104, 618, 1935.
3. - Amory, H.I. and Bunch, R. F. Radiology, 51, 831, 1951.
4. - Anders, H.E. and Leitner, Z. Klin. Wchnschr., 11, 1097, 1932.
5. - Aub, J. C., Evans, R. D., Hempelmann, L. H., Martland, H. S. -- Medicine Baltimore, 31, 221, 1952.
6. - Bauer, K.H. Chirurg., 19, 387, 1948.
7. - Bauke, E.E. and Koch, A. Deutsche, Med. Wchnschr., 61, 211, 1935.
8. - Baumann, M. Strahlentherapie, 25, 373, 1927.
9. - Berenbaum, M. C. Lancet, 2, 852, 1953.
10. - Birkner, R. Strahlentherapie, 78, 587, 1949.
11. - Boyd, J. T., Langlands, A. O. and Maccabe, J. J. British Med. J. 2, 517, 1968.
12. - Büchner, F., Klin. Wchnschr., 11, 1058, 1932.
13. - Bucky, G., and Leitner, Z. Fortschr. a. d. Geb. d. Rontgenstrahlen, 45, 561, 1932.
14. - Büngeler, W., and Krautwig, J. Klin. Wchnschr., 11, 142, 1923.
15. - Büttner, A., and Pol, K. Chirurg., 21, 683, 1950.
16. - Cahan, W.G., et al. Cancer, 1, 3, 1948.

17. - Capocaccio, M. and Vallebona, A. Radiol. Med. 23, 389, 1936.
18. - Cocchi, U. Radiol. Clin., 19, 118, 1950.
19. - Contiades, X.J., Naulleau, J., and Unger, G. Bull. et. mem. -- Soc. nat. de Chir., 61, 187, 1935.
20. - Cook, H.H., Arch. Surg., 29, 29, 1934.
21. - Council on Pharmacy and Chemistry J. Am. Med. Ass., 99, 2183, 1932.
22. - Dale, W.M. Brit. J. Radiol., 24, 433, 1951.
23. - Dale, A. J. D. and Love, J. G., J. Am. Med. Ass., 199, 606, 1967.
24. - DaSilva, M. A. Klin. Med. 81, 285, 1915.
25. - Drinker, C. K. and Shaw, L. A. J. Exper. Med. 33, 77, 1921.
26. - Dublin, L. I. and Spiegelman, M. J. Am. Med. Ass., 134, 1211, 1947.
27. - Dublin, L. I. and Spiegelman, M. J. Am. Med. Ass., 137, 1519, 1948.
28. - Dunnant, H. J. and Rutishauser, G. Schweiz. Med. Wchnschr., 96, 1156, 1966.
29. - Editorial, J. Am. Med. Ass., 108, 1656, 1937.
30. - Erhardt, K. Klin, Wchnschr, 11, 332, 1932.
31. - Ericksen, L. G. and Rigler, L. G. J. Am. Med. Ass., 100, 1758, 1933.
32. - Evans, R. D. Science News Letter, Dec. 5, 1936.
33. - Evans, R. D. Comunicación personal a Orr, et al.
34. - Fischer, A. Strahlentherapie, 40, 54, 1931.
35. - Fisher, P. E., et al. Radiation Res., 29, 505, 1966.
36. - Flinn, F. B. J. Am. Med. Ass., 87, 2078, 1926.

37. - Flinn, F. B. Boston M. and Surg. J., 197, 1309, 1928.
38. - Gersh, I. Am. J. Physiol., 121, 589, 1938.
39. - Gofman, J. W. J. Lab. and Clin. Med., 34, 297, 1949.
40. - Gottlieb, R. Canad. M.A.J., 28, 496, 1933.
41. - Harrington, H. L. and Huggins, C. Arch. Int. Med., 63, 445, 1939.
42. - Henry, S. W., Kaplan, H. D. and Thomas, S. F. "Hepatolienograffa" Documento leído a la Sociedad Radiológica de Norte América, Chica go, Illinois, 1950.
43. - Hirsch, J. E. and Morton, B. F. South Med. J., 27, 683, 1934.
44. - Hughes, R. Proc. Roy. Soc. Med., 46, 191, 1953.
45. - Huguenin, R. and Nemours, A. Rev. de Path Comparee, 31, 480, 1931.
46. - Jacobson, L. E. and Rosenbaum, D. Radiology, 31, 601, 1931.
47. - Jakob, A. and Wachsmann, F. Klin. Wchnschr., 26, 20, 1948.
48. - Jones, H. B., Wrobel, C. J. and Lyons, W. R. J. Clin. Investigation, 23, 783, 1944.
49. - Kadrnka, S. Radiology, 18, 371, 1932.
50. - Kadrnka, S. and Junet, R. Schweiz. Med. Wchnschr., 63, 174, 1933.
51. - Kuhlendah, H. Chirurg., 19, 396, 1948.
52. - Laignel-Lavastine, Mme. and George P. Bull. et mém. Soc. méd. d'Hop. de Paris, 50, 1617, 1926.
53. - Lambin, P. and Gérard, M. J. Sang., 6, 804, 1932.
54. - Lambin, P. Compt. rend. Soc. de Biol., 111, 225, 1932.
55. - Lambin, P. Compt. rend. Soc. de Biol., 109, 66, 1932.
56. - Leitner, Z. Fosrtschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, 46, 47, 1938.

57. - Lindgren, I., Nagy, E. J. and Virtama, P. Acta Radiol., 7, 481, 1968.
58. - Martindale, "Extra Pharmacopoeia" 25th Ed., pp. 1551, Pharmaceutical Press, London, 1966.
59. - Martland, H.S. Arch. Path. and Lab. Med., 2, 465, 1926.
60. - Martland, H.S. J. Am. Med. Ass., 85, 1759, 1925.
61. - Martland, H.S. J. Am. Med. Ass., 92, 466, 1929.
62. - Martland, H.S. J. Am. Med. Ass., 92, 552, 1929.
63. - Martland, H.S. Am. J. Cancer, 15, 2435, 1931.
64. - McKay, S. J. and Ross, R. C. Canad. M. A. J., 94, 1298, 1966.
65. - McMahon, H. E., Murphy, A. S. and Bates, M. I., Am. J. Path, 23, 585, 1947.
66. - Menville, L. J. and Ané, J. N. J. Am. Med. Ass., 98, 1796, 1932.
67. - The Merck Index, 8th Ed. Merck & Co. Inc. pp. 1048, U.S.A., 1968.
68. - Miyamoto, S., Strahlentherapie, 64, 683, 1939.
69. - Naegli, T. and Lauche, A. Klin. Wchnschr., 12, 1730, 1931.
70. - Naegli, T. and Lauche, A. Klin. Wchnschr., 15, 436, 1936.
71. - National Bureau of Standards, comunicación personal a Orr y colaboradores.
72. - Nordenström-Björn, E. W. Acta Radiol., 34, 533, 1950.
73. - Oka, M. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, 40, 497, 1929.
74. - Oka, M. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, 41, 892, 1930.
75. - Orr, C. R., et al Radiology, 30, 370, 1938.
76. - Pearse, H. E. J. Am. Med. Ass., 104, 618, 1935.

77. - Pirkey, E. L., et al Am. J. of Roentgenol. and Rad. Therapy, --  
66, 208, 1951.
78. - Pohle, E. A. and Ritchie, G. Am. J. of Roentgenol. and Rad. The  
rapy, 41, 950, 1939.
79. - Pohle, E. A. and Ritchie, G. Am. J. of Roentgenol. and Rad. The  
rapy, 21, 512, 1934.
80. - Popper, H. L. and Scholl, R., Wien. Wchnswchr., 45, 363, 1932.
81. - Popper, H. L. and Klein, E. München med. Wchnswchr., 78,  
1829, 1931.
82. - Radt, P. Klin. Wchnschr., 8, 2128, 1929.
83. - Radt, P. Med. Klin., 26, 1888, 1930.
84. - Reeves, D. L. and Stuck, R. M. Medicine, 17, 37, 1938.
85. - Ries, R. A. and Mesirow, S. D. J. Am. Med. Ass., 110, 1900,  
1938.
86. - Rigler, L. G., Koucky, R. and Abraham, A. L. Radiology, 25,  
521, 1935.
87. - Rigler, L. G. and Olfelt, P. C. Amer. J. of Roentgenol and Rad.  
Therapy, 72, 586, 1954.
88. - Robins, S. A. and Goloberg, B. I. Am. J. of Roentgenol and Rad.  
Therapy, 34, 433, 1935.
89. - Romano, S. A. and Mc. Fetridge, R. M. J. Am. Med. Ass., 110,  
1905, 1938.
90. - Roussy, G., Oberling C. and Guerin, M. Strahlentherapie, 56,  
160, 1936.
91. - Sabin, F. R., Doan, C. A. and Forkner, C. E. J. Exper. Med.,  
56, 267, 1932.
92. - Salerno, P. R., Mattis, P. A. J. Pharmacol., 101, 31, 1951.
93. - Sánchez, A. L. Radiología, 1, 26, 1950.
94. - Schlund, H. : Report to the Heyden Chemical Corporation, 50

Union Sq., N. Y., June 13, 1932.

95. - Schmidt, W., Schulte, A., Lapp, H. *Strahlentherapie*, 81, 93, 1950.
96. - Selbie, F.R. *Brit. J. Exper. Path.*, 19, 100, 1938.
97. - Selbie, F.R. *Lancet*, 2, 847, 1936.
98. - Shute, E. and Davis, M. E. *Arch. Path.*, 15, 27, 1933.
99. - Simmons, D. J., Commins, H. and Nirdlinger, E. *Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy*, 103, 902, 1968.
100. - Sowers, B. F. and Masson, J. C. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 12, 529, 1937.
101. - Speert, H., and Peightal, T. C. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 57, 261, 1949.
102. - Spier, J., Cluff, L. E. and Urry, W. D. *J. Lab. Clin. Med.*, 32, 147, 1947.
103. - St. George, A. V., et al. *Arch. Path.*, 7, 397, 1929.
104. - Stamm, O. *Helvet. Chir. Acta*, 14, 490, 1947.
105. - Stewart, W. H. and Ghiselin, F. H. *Internat. Abstr. Surg.*, 66, 395, 1938.
106. - Stewart, W. H., Einhorn, M. and Illick, H. E. *Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy*, 27, 53, 1932.
107. - Taft, R. B. *J. Am. Med. Ass.*, 108, 1779, 1937.
108. - Taft, R. B. *Radiology*, 29, 530, 1937.
109. - Taft, R. B. *Radiology*, 51, 875, 1948.
110. - Taft, R. B. *Science News Letter*, 30, 230, 1936.
111. - Tansley, K., Gray, L. H. and Spear, E. G. *Brit. J. Radiol.*, 21, 567, 1948.
112. - Thomas, S. F., Henry, G. W., Kaplan, H. S. *Radiology*, 57, 669, 1951.

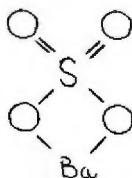
113. - Tripoli, C.J. Am. J. Clin. Path., 4, 212, 1934.
114. - Tripoli, C.J. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 29, 1053, 1932.
115. - Ucke, A. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 96, 228, 1935.
116. - Vajano, D. Arch. di radiol., 11, 127, 1935.
117. - Warren, S. L. En comunicaci3n personal a Orr, et al.
118. - Weil, P. E. and Lacassagne, A. Bull. et m3m. Soc. m3d. d'Hop. de Paris, 49, 535, 1925.
119. - Weil, P. E. Bull. et m3m. Soc. m3d. d'Hop. de Paris, 50, 1627, 1926.
120. - Wen, I. C. and Jung, T. S., Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 31, 330, 1933.
121. - Whitaker, P. H., Davie, T. B., Murgatroyd, F. Quart. J. Med., 2, 49, 1933.
122. - Wilson, J. W., Leduc, E. H. and Corner, J. Anat. Rec., 106, 94, 1950.
123. - Wilson, J. W., Leduc, E. H. and Corner, J. Cancer Research, 10, 259, 1950.
124. - Yater, W. M. and Coe, F. O. Ann. Int. Med., 18, 350, 1943.
125. - Yater, W. M. and Otell, L. S. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 29, 172, 1933.
126. - Yater, W. M. En comunicaci3n personal a Thomas, et al.
127. - Zastrow, R. and Raloff, W. Z. ges. inn. Med., 20, 365, 1965.
128. - Zelman, S. Ann. Intern. Med., 34, 466, 1951.
129. - Ziffren, S. E. Radiology, 34, 171, 1940.
130. - Zirkle, R. E. Citado en Adv. biol. med. Phys., 2, 22, 1951.
131. - Zollinger, H. U. Schweiz med. Wchnschr., 79, 1266, 1949.

SULFATO DE BARIO

## SULFATO DE BARIO

Nombres. - Sulfato de Bario, Barii Sulfas, Barium Sulfuricum, Barita sintética, Barita artificial.

Fórmula desarrollada. -



Fórmula condensada. -  $BaSO_4$

Peso Molecular. - 233.4

Aspecto. - Se presenta como cristales polimorfos o como polvo fino impalpable, pesado, blanco, inodoro, insípido.

Solubilidad. - Insoluble en agua, muy ligeramente soluble en ácido Clorhídrico y Nítrico y en soluciones de muchas sales.

Preparación. - El sulfato de bario puede ser obtenido por reacción - del ácido sulfúrico con hidróxido de bario (A), o bien por medio de la mezcla de las soluciones de cloruro de bario y sulfato de sodio (B).

|                    |     |                     |                                 |       |                   |                   |
|--------------------|-----|---------------------|---------------------------------|-------|-------------------|-------------------|
| <u>Reacción.</u> - | (A) | Ba(OH) <sub>2</sub> | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>  | ----- | BaSO <sub>4</sub> | 2H <sub>2</sub> O |
|                    | (B) | BaCl <sub>2</sub>   | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | ----- | BaSO <sub>4</sub> | 2NaCl             |

Contenido de Bario. - 58.84%

Dosis. - La dosis varía según el tipo de examen teniendo como límite -

de concentración de las suspensiones de 20 a 92%, la cantidad de sulfato de bario que se administra normalmente para estudios del tracto gastro-intestinal, varía de 120 a 240 g.

**Precaución.** - Cuando se prescribe el Sulfato de Bario debe hacerse -- procurando resaltar las letras, las cuales deben ser --- siempre completas, con el fin de prevenir confusión con el Sulfuro de Bario el cual es tóxico.

#### Preparaciones Comerciales. -

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| a) Bacontal     | j) Micropaque    |
| b) Baridol      | k) Microtrast    |
| c) Barioesperse | l) Neobar        |
| d) Bariform     | m) Raybar        |
| e) Barioral     | n) Raybar 75     |
| f) Bas 16       | ñ) Steripaque    |
| g) Citobarium   | o) Steripaque BR |
| h) Emulbar      | p) Steripaque V  |
| i) Microbario   | q) Unibaryt      |

#### Usos. -

- a) Broncografía
- b) Examen gastrointestinal
- c) Cistouretrografía
- d) Angiografía

#### BRONCOGRAFIA. -

Es apropiado considerar las razones de temor a la introducción intencional o accidental del Sulfato de Bario en el árbol traqueobronquial. Probablemente el temor en el uso del sulfato de bario como medio de diagnóstico se originó en los primeros días de su uso porque ocurrieron muertes después de la ingestión de sales tóxicas solubles como cloruro de bario, carbonato de bario, nitrato de bario y acetato de bario, las cuales se encontraban como impurezas en el sulfato de bario mal purificado o bien cuando dichas sales tóxicas eran inadvertidamente substituidas por sulfato de bario (29, 60), debido a la falta de cuidado o a la prescripción ilegible del fármaco. Este peligro ha sido aparentemente eliminado ya que desde hace muchos años no se ha tenido noticia de accidentes y en la actualidad se emplea en forma extensa en exámenes gastrointestinales.

Temor más razonable es la retención alveolar, que provoca

padecimientos parecidos a la neumoconiosis con fibrosis pulmonar progresiva y disminución de la función pulmonar, muchos autores han investigado esta tendencia y han fracasado al tratar de mostrar evidencia de fibrosis (22, 28, 45, 64, 81).

Causa de preocupación es el posible bloqueo mecánico del bronquio por las suspensiones del sulfato de bario pero se ha visto que el movimiento y cambios de postura del paciente tienden a prevenirlos. (65)

Los estudios microscópicos de tejido pulmonar de conejos sometidos a broncografía con sulfato de bario se caracterizaron por el llenado de bronquios y alveolos, edema fluido, pocos leucocitos polimorfonucleados y numerosas partículas de sulfato de bario algunas de las cuales se encontraban incluidas en los leucocitos, observándose que después de una semana la cantidad de polimorfonucleados era menor, principalmente macrófagos, muchos de los cuales contenían partículas de sulfato de bario. Los cambios observados en seres humanos fueron similares a los encontrados en animales, existiendo pequeños granulomas intraalveolares formados por la conglomeración de macrófagos que contenían partículas de sulfato de bario, no observándose evidencia de fibrosis. (65)

Dunbar y colaboradores (28), demostraron que el sulfato de bario en agua y en una solución diluida de sacarosa, produce reacciones agudas en los pulmones de ratas reteniéndose por un lapso mayor que el aceite yodado. No así De Rienzo y Duarte (27), quienes al informar del empleo clínico de la mezcla de CMC-sulfato de bario, en broncografía, establecieron que era menos tóxica que el Lipiodol o que otro medio absorbible, no permaneciendo en forma residual en los pulmones. Sin embargo Willson y Rubin (81), al estudiar el efecto del sulfato de bario en pulmones de perros clínicamente sanos, concluyeron que podía quedar suficiente sulfato de bario en los bronquios, el cual producía atelectasia focal y enfisema. La porción afectada de los pulmones era limitada en extensión e histológicamente el sulfato de bario retenido estimulaba una reacción ligera de cuerpo extraño.

Arrigoni (6), inyectó mineral de bario (probablemente Bari<sup>ta</sup>) y sulfato de bario puro intratraquealmente en conejos, informando como hallazgo histológico, una reacción de cuerpo extraño incluyendo fibrosis y formación de tubérculos. Huston y colaboradores (45), estudiaron el efecto de la inyección endotraqueal de suspensiones de sulfato de bario en ratas y observaron muy poca reacción celular y no fibrosis, concluyendo que el sulfato de bario es una substancia relativamente inocua en el tejido, provocando sólo reacciones ligeras.

Tapinskii y Volor-Eishtein (78), emplearon una suspensión de sulfato de bario, estéril y finamente pulverizada, en alcohol polivinílico como medio de contraste en broncografía, obteniendo broncogramas que calificaron de muy buenos sin observar llenado alveolar. Esta suspensión fue bien tolerada y eliminada de los pulmones en dos o tres días aún cuando en ocasiones permanecía de 5 a 8. Comparan esta suspensión con la mezcla aceite yodado-sulfonamida en una forma favorable para el primero.

Texeira y Texeira (80), se pronuncian en contra del empleo de compuestos yodados en broncografía y recomiendan el empleo de sulfato de bario con metil celulosa, obtienen buenos broncogramas y enumeran las ventajas que según ellos se tiene con esta mezcla:

1. - Se trata de sustancias inertes, no tóxicas, es un compuesto que se elimina en las heces cuando se administra por vía oral, como lo demuestra la experiencia de la radiología gastrointestinal.
2. - No produce irritación local cuando se pone en contacto con la mucosa respiratoria.
3. - Produce excelentes imágenes radiológicas de los canales aéreos por revestimiento de la mucosa.
4. - Llega hasta el bronquio más delicado de la periferia pulmonar sin penetrar en las unidades bronquioalveolares.
5. - Se elimina fácilmente del organismo sin sufrir alteración en su estructura.

De acuerdo con uno o varios puntos anotados por Texeira y Texeira, Di Rienzo y Pereira sugieren el empleo de una mezcla de sulfato de bario y carboximetil celulosa para los estudios broncográficos.

Levin y Ju Vop (53), utilizaron sulfato de bario en niños después del período neoNatal, y para niños con pocas horas de nacidos, aconsejan el aceite yodado ya que produce menor irritación que cualquier otro medio de contraste empleado.

#### Efectos Colaterales. -

Nice y colaboradores (66), observaron que el sulfato de bario provoca reacciones tales como ligero llenado alveolar, pirexia, colapso lobar sintomático, bradicardia y paro cardíaco, observaron el sulfato de bario residual durante algunos meses.

Arrigoni (5), informó de un aumento en la incidencia de infecciones en el aparato respiratorio en mineros baritinos. Feci (31), -- encontró neumoconiosis en un porcentaje considerable de mineros similares a los anteriores, mientras que Camba (18), no comunicó evidencias radiológicas de neumoconiosis en empleados en la explotación de minas, extracción y molienda de barita. Pendergrass y Greening (67), informaron de un caso patológico de neumoconiosis Barica consistente en un depósito de sulfato de bario que persistió durante muchos años.

Fishel (32), informó de una mujer que aspiró unos 10 ml de una mezcla de sulfato de bario y agua sin efectos aparentes y durante cuatro meses no reveló más cambios que la presencia del sulfato de bario residual en los pulmones. Sullivan (76), informó de un caso de vómito y aspiración del sulfato de bario mezclado con el contenido estomacal, el paciente muy debilitado murió pocas horas después y el autor cree que la aspiración del sulfato de bario facilitó dicho desenlace.

Wilson y Rubin (82), al hacer una revisión de la aspiración del sulfato de bario, apuntaron que no existían efectos crónico o agudos atribuibles al sulfato de bario. De estos resultados y de la revisión de la literatura clínica y experimental, parece justificar las conclusiones -- de que la aspiración del sulfato de bario no es generalmente de consecuencias y puede ser un medio broncográfico muy útil.

#### CISTOURETROGRAFIA. -

Brodeur, Goyer y Melick (13), informan su experiencia en el empleo de sulfato de bario y afirman que tiene la ventaja de provocar menor irritación de la Uretra que cualquier otro medio de contraste empleado con ese fin. Este estudio se efectuó en niños sin complicaciones serias; reflujo uretral renal con pasaje inmediato del sulfato de bario -- hacia el parénquima renal, las radiografías tomadas 6 meses después -- mostraban partículas de sulfato de bario. Las biopsias renales obtenidas durante las dos siguientes semanas mostraron muchos túbulos bloqueados por el sulfato de bario con fuga hacia el tejido intersticial, en -- estos casos con reacción granulomatosa que progresaba a fibrosis intersticial con atrofia tubular. Los autores enfatizan que la magnitud de la lesión es debida probablemente a la cantidad del sulfato de bario que escapa hacia el tejido intersticial, y aún pequeñas cantidades en el parénquima renal pueden ser suficientes para producir alteraciones renales -- severas.

#### ANGIOGRAFIA CEREBRAL. -

Allen y Meachman (2), publican los resultados obtenidos --

durante tres años en el empleo de sulfato de bario coloidal como medio de contraste radiográfico en lesiones cerebrales, hablan de excelentes radiografías y sólo informan de una meningitis transitoria después de la instilación de Micropaque y de ataques en un paciente que tenía un absceso frontal grande. Las experiencias constantemente favorables del empleo de la suspensión de sulfato de bario coloidal para la visualización de lesiones cerebrales cavitarias, justifican su continuo uso.

**ESTUDIOS GASTROINTESTINALES.** - En 1920, Bullowa y - Gottlieb (14), mencionan por primera vez el sulfato de bario y lo emplean suspendido en gelatina, en perros concluyendo que parece ser inocuo si el animal es sano. Más tarde usaron con mucho éxito una mezcla de Sulfato de Bario y Petrolato líquido.

En 1949 Crandall (25), informó de la absorción del sulfato de bario en el tracto Gastrointestinal de ratas empleando isótopos radioactivos y encontró que el Sulfato de Bario es ligeramente soluble a la temperatura del cuerpo 0.25 mg/100 ml demostrando la eliminación renal en pequeñas cantidades. Esta experiencia es interesante ya que nos hace saber que el sulfato de bario no es inerte fisiológicamente, aún cuando no ha mostrado ser tóxico cuando se administra por vía oral.

Muchos de los conceptos modernos del comportamiento de la suspensión de sulfato de bario en el intestino delgado fueron determinados por Frazer, French y Thompson (33), quienes señalaron que cuando se administraba sulfato de bario intraduodenal u oralmente, se observaba el patrón radiográfico normal en todos los casos y persistía durante el período experimental, además observaron que las suspensiones de sulfato de bario se distribuían en el intestino en forma plumbeada sin observar segmentación del medio opaco.

Andran, French y Mucklow (4), en 1950, encontraron que cierto complejo de las suspensiones de sulfato de bario, resistían el efecto aglutinante del moco gastrointestinal.

Astley y Gerrard (7), concluyen que el efecto aglutinante de una suspensión acuosa de sulfato de bario simple es tan frecuente en niños normales, que tiene pequeña significancia diagnóstica.

Caldwell y Floch (17), estudiaron el efecto del volumen ingerido de sulfato de bario micropulverizado y encontraron que el tiempo de tránsito fue una hora más corto que cuando se empleó mayor volumen de la suspensión. Con el volumen más pequeño, las primeras impresiones no demostraron el patrón Yeyunal satisfactoriamente. En algunos casos con volúmenes pequeños puede ser imposible evaluar el patrón del pliegue de la mucosa, debido a que la cantidad de sulfato de bario, es insuficien-

te. De lo que concluyen que los exámenes radiológicos del intestino delgado son más satisfactorios cuando se emplean volúmenes mayores de la suspensión.

Con el fin de obtener radiografías de valor diagnóstico mayor y observar el comportamiento y el efecto del sulfato de bario sobre el tejido del tracto gastrointestinal, se desarrollaron nuevas técnicas radiográficas y mezclas para obtener la suspensión óptima de sulfato de bario, comparando en ocasiones los resultados obtenidos.

Manecke y Schmidt (55), afirman que cuando se emplea el Sulfato de Bario en la investigación del tracto gastrointestinal por la técnica tradicional, se requieren tres horas antes de que el ciego se llene. Con el fin de acelerar dicho llenado, se ha empleado como acelerador agua helada, pero la mucosa patrón en ocasiones se visualiza con dificultad. Estos autores encuentran un rápido y satisfactorio llenado de intestino delgado, empleando el sulfato de bario mezclado con una solución de Sorbitol al 70%.

Sack (71), pensó que los resultados obtenidos con ese método no eran completamente satisfactorios y lo modificó empleando junto con el Sorbitol, huevo pulverizado, dicho método lo encontró efectivo en un 80% e inefectivo cuando la vesícula biliar ha sido removida, ya que se fundamenta en el vaciado de la vesícula biliar por la acción del polvo de huevo y la acción acelerante de las sales biliares en el intestino.

Klami (49), aprovechó el hecho de que el oxígeno es liberado del peróxido de hidrógeno en presencia de la sangre o pus y utilizaron suspensiones de sulfato de Bario con peróxido de Hidrógeno para la observación radiológica de procesos ulcerativos en el esófago y estómago. La formación de espuma, provoca un llenado defectuoso y espumoso en el sitio de la ulceración. También lo empleó exitosamente en la localización de carcinomas ulcerativos y gastritis hemorrágicas.

Alexander y Alexander (1), emplearon una mezcla de sulfato de bario y mucina gástrica, quedando revelado el patrón del intestino delgado, con detalles más delicados, como resultado de una distribución más satisfactoria de sulfato de bario que con las suspensiones habituales.

Harper y Conway Hughes (41), emplearon enema de sulfato de bario adicionado de ácido Táxico que ayuda a la mucosografía por tres diferentes propiedades; hace la suspensión más viscosa por lo tanto favorece la adhesión a la mucosa; es astringente, inhibiendo así la secreción de la mucosa que impide la adhesión del Bario; el ácido Táxico favorece la contracción del colon y por lo tanto hay un vaciamiento más satisfactorio.

Hasta hace poco el ácido Tánico fue empleado mezclado con el sulfato de bario en el examen radiológico del colon por sus propiedades arriba descritas (23, 40, 63), sin embargo existen informes experimentales (9, 19, 51), y evidencias clínicas (54, 59), de los efectos tóxicos letales de altas concentraciones de ácido Tánico sobre el hígado por lo cual ya no se emplea en la actualidad.

La adición de metil celulosa y algunos de sus ésteres a la mezcla de sulfato de bario ha sido aconsejada para el estudio del esófago (68), del intestino delgado (56), y del colon, con el fin de aumentar la suspensión de las partículas de sulfato de bario, obtener una opacidad homogénea del tracto gastrointestinal, un mejor revestimiento de la mucosa previene la floculación de las partículas evitando así el peligro de alguna obstrucción por concentración.

Al observar que la investigación radiológica de apendicitis periódica era insatisfactoria, Chrom (24) y Gubdjerg (36), en 1953 y 1954 respectivamente, afirmaron que la adición de la CMC al sulfato de bario como medio de contraste usual producía llenado en las apéndices normales en la mayoría de los casos relacionando el fracaso de llenado con algún resultado patológico significativo.

Wilson (82), recomienda adicionar al sulfato de bario Diocetil Sulfosuccinato Sódico el cual tiene la propiedad de reducir la tensión superficial entre sólidos, semisólidos y líquidos favoreciendo la formación de una mezcla homogénea, previniendo la deshidratación y el aumento de volumen de la masa fecal obteniéndose mejores resultados.

Entre los diferentes estudios comparativos se encuentra el informe de Windohiz, Kaplan y Jones (83), quienes trabajan en forma ciega y comparan la comida ordinaria de sulfato de bario con una suspensión acuosa coloidal, encontrando ventaja estadísticamente significativa del sulfato de bario coloidal sobre el alimento ordinario.

Taplin y William (79), efectúan un estudio comparativo con el sulfato de bario comúnmente empleado en enemas y el sulfato de bario micropulverizado (0.4 a 1.0 micras), encontrando que después de la evacuación de la sustancia micronizada se encontraba menos bario residual en la luz del colon y más adherido a la mucosa, además de distinguirse zonas más grandes del colon. La luz del apéndice se llenó en la mayoría de los enfermos con la suspensión de sulfato de bario coloidal y en muy pocas ocasiones con el sulfato de bario corriente sin observar ningún efecto tóxico debido a la absorción de las finísimas partículas de Sulfato de Bario.

Pérez y Friedenberg (68), informan los resultados de una -

comparación doblemente ciega de exámenes entre enemas de sulfato de bario adicionadas de ácido Tánico, CMC y sin aditivo concluyen que aún cuando el ácido Tánico no mostró ser definitivamente dañino cuando se empleó en enemas de sulfato de bario, la CMC es más segura y produce roentgenogramas igualmente satisfactorios y de mejor calidad que el enema de Bario sin aditivo.

Complicación o efectos colaterales debidos al sulfato de bario: La contaminación de la cavidad peritoneal del espacio retroperitoneal puede ocurrir después del escape de sulfato de bario a través de una úlcera que se perfora sin haber sido previamente diagnosticada (74), o perforada poco después de la fluoroscopia (42).

La contaminación puede resultar de alguna lesión de la pared intestinal, por los tubos del enema, biopsia (43) y trauma (84).

La fuga del sulfato de bario puede ocurrir en un mal preexistente como carcinoma del estómago (75), o del colon (46), trombosis mesentérica (84), apéndice perforada con absceso (47), amibiasis (11, 26), diverticulosis (84), diverticulitis (16), colitis ulcerativa crónica (69), enfermedad pélvica inflamatoria (84). El derrame en la cavidad peritoneal y espacio retroperitoneal puede provocar la formación de granulomas (15, 21, 47, 58, 61, 77). La obstrucción parcial del intestino delgado o grueso puede ser la causa de retención de sulfato de bario y producir obstrucción completa (48). Golob (35), informó de tres casos de retención de sulfato de bario en el que no fue necesaria la remoción en forma quirúrgica. Banks (8), estableció que la floculación del sulfato de bario ocurrió en el recto en el 5% de los pacientes después de efectuarse en ellos el estudio gastrointestinal evitándose si después del examen se administraba aceite, o un laxante o enema. En 1952 Sergeant (73), informó de un caso de perforación del colon 20 horas después del estudio con alimento de Bario en un paciente sin lesiones colónicas y designan como causa principal al espesamiento del Bario en este paciente deshidratado y cita a Kaulich quien en 1930 informó de un caso similar cuya ruptura ocurrió 27 horas después.

Almacenaje. - Las suspensiones de sulfato de bario son susceptibles de ser afectadas durante el almacenamiento por microorganismos. Contaminación microbiana que es muy importante prevenirlo ya que el sulfato de bario es reducido a sulfuro de bario. Esta descomposición se puede determinar por el olor a ácido sulfhídrico que despiden. Los microorganismos son capaces de existir en una suspensión acuosa simple y después de siete días de incubación a 37 grados producir suficiente sulfuro de bario que exceda los límites de la farmacopea Británica. Las pequeñas cantidades de alcohol y sacarina que se incluyen en muchas preparaciones del alimento de bario, parecen facilitar el crecimiento de los microorganismos. Los corchos pueden ser una fuente de contamina-

ción, por lo que se debe envasar en botellas con tapones de materiales -- plástico (37).

Eliminación. - En 1959 Borden y Hermel (12), estudiaron 100 pacientes a los que se les había hecho exámenes con sulfato de bario y a los que no se les había administrado laxante o enema, encontraron -- en los roentgenogramas del abdomen que todo el Bario había sido elimi-- nado al término de cuatro semanas, poco más de la mitad de los pacien-- tes lo habían eliminado en una semana.

Beddoe y colaboradores (10), describieron un granuloma -- de cuerpo extraño en la pared rectal el cual fue provocado por el Sulfato de Bario, efectuaron también una revisión de la literatura y afirmaron - que hubo un acuerdo general en que pequeñas cantidades de sulfato de ba-- rio pueden permanecer indefinidamente en la cavidad peritoneal sin nin-- guna complicación local o signos de toxicidad.

Kleinsasser y Warshaw (50), estudiaron los efectos del Sul-- fato de Bario inyectado intraperitonealmente, afirmando que el Sulfato - de Bario mezclado con las heces provoca inflamación, adhesión y usual-- mente la muerte.

En 1952 Roman y colaboradores (70), describieron un caso de embolismo de Bario masivo en el desarrollo de un examen del colon. La muerte ocurrió casi inmediatamente y el medio fue identificado en -- los vasos renales, pulmonares y abdominales.

Haggie hizo una revisión de exámenes hechos con enema -- de Bario en la determinación de carcinoma y encontró que dentro de los casos determinados como normales sólo uno desarrolló carcinoma.

Frimann-Dahl (34), aconsejan como contraindicada la ad-- ministración oral del Sulfato de Bario en presencia de cualquier forma-- de obstrucción aguda pero lo recomiendan en caso de obstrucción recien-- te.

Efectos del Sulfato de Bario en otros tejidos: Elliot y --- Rosenberg (30), observaron oclusión uretral.

Ané y Menville (3), observan una formación quística alre-- dedor del Sulfato de Bario no absorbido inyectado subcutáneamente en - animales, no observaron reacciones inflamatorias y concluyeron que -- el Sulfato de Bario era virtualmente no tóxico y que podía permanecer - como cuerpo extraño si las partículas eran grandes no podían ser fogo-- citadas.

Adolph y Taplin (79), inyectaron intravenosamente Sulfato -- de Bario (0.5 g/kg) no encontrando reacciones tóxicas inmediatas o retar dadas.

Horton y colaboradores (44), emplean el sulfato de bario -- con el fin de determinar el tiempo de vaciado del estómago. El Sulfato - de Bario fue administrado en forma de gránulos con revestimiento entéri- co. Los resultados obtenidos por estos autores determinaron un tiempo de vaciado de 4 a 8 horas con una incidencia máxima de 5 a 6 horas.

## BIBLIOGRAFIA

1. - Alexander, H.G., and Alexander, E.R. *Radiology* 54, 875, 1950.
2. - Allen, J.H. and Meachman, W.F. *Acta Radiol.* 1969.
3. - Ané, J.N. and Menvill, L.J. *Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy* 28, 784, 1932.
4. - Ardran, G.M., French, J.M. and Mucklow, E.H., *Brit. J. Radiol.* 23, 697, 1950.
5. - Arrigoni, A. *Clin. Med. Ital.*, 64, 299, 1933.
6. - Arrigoni, A. *Med. Iavoro*, 24, 461, 1933.
7. - Astley, R. and Gerrard, J.W. *Brit. J. Radiol.*, 27, 321, 1954.
8. - Banks, R.W. and Bockus, H.L., *Gas roenterology*, 2, 835, 1944.
9. - Barnes, J.M. and Rositer, R.J. *Lancet*, 2, 218, 1943.
10. - Beddoe, H.L., Kay, S., and Kaye, S., *J. Am. Med. Ass.*, 154, 747, 1954.
11. - Berk, J.E. *J. Am. Med. Ass.* 148, 766, 1952.
12. - Borden, A.G.B. and Germel, M.B. *Am. J. of Gastroenterology*, 32, 573, 1959.
13. - Brodeur, A.E., Goyer, R.A. and Melick, W. *Radiology*, 85, 1080, 1965.
14. - Bullowa, J.G.M. and Gottlieb, C. *Am. J. Med. Sc.*, 160, 98, 1920.
15. - Burnikel, R.H. *Dis. Colon and Rectum*, 5, 224, 1962.

16. - Cabot, R. C. *New England J. Med.*, 201, 182, 1929.
17. - Caldwell, W. L. and Floch, M. H. *Radiology*, 80, 383, 1963.
18. - Camba, R. *Med. Iavoro*, 42, 221, 1951.
19. - Cameron, G. R., Milton, R. F. and Allen, J. W. *Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy*, 63, 657, 1950.
20. - Cantor, M. O., Mc. Collum, B. E. and Hodges, J. *Am. J. Digest. Dis.*, 19, 148, 1952.
21. - Carter, R. W. *Am. J. of Roentgenol and Rad Therapy*. 89, 880, 1963.
22. - Cember, H., Hatch, T. F., Watson, J. A., and Grucci, T. B. *A. M. A. Arch. Indust. Hyg.*, 12, 628, 1935.
23. - Christie, A. C. Coe. F. O., Hampton, A. O. *Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy*, 63, 657, 1950.
24. - Chrom, A. *Acta Radiol.* 40, 583, 1953.
25. - Crandall, L. A. Jr. *Gastroenterology* 13, 513, 1949.
26. - Dean, G. *Brit. M. J.* 2, 817, 1950.
27. - DeRienzo, S., and Duarte, R. O. P. *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen u. d. Nuklear medizin*, 86, 315, 1957.
28. - Dunbar, J. S., Skinner, G. F. Wortzman, G. and Stuart, J. R. *Am. J. of Roentgenol and Rad Therapy*, 82, 902, 1959.
29. - Editorial: *Am. J. Roentgenol and Rad. Therapy*, 3, 334, 1916.
30. - Elliot, J. S. and Rosenberg, M. L. *J. of Urol.*, 71, 692, 1954.
31. - Feci, L. *Radiol. Med.* 20, 620, 1933.
32. - Fishel, C. R. *J. Am. Med. Ass.*, 80, 102, 1923.
33. - Frazer, A. C., French, J. M. and Thompson, M. D. *Brit. J. Radiol.* 22, 123, 1949.
34. - Frimann-Dahl, J. *Acta Radiol.* 42, 285, 1954.

35. - Golob, M. *Radiology*, 22, 486, 1934.
36. - Gubdjerg C.E. *Acta Radiol.* 41, 132, 1954.
37. - Hadgraft, J.W. Citado por Martindale.
38. - Haggi, M. *Lancet*, 1, 21, 1952.
39. - Hamit, H.F. *Am. Surgeon*, 21, 1226, 1955.
40. - Hamilton, J.B. *Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy*, 56, 101, 1946.
41. - Harper, R.A.K. and Conway-Hughes, J.H.L. *J. Fac. Radiol.*, 2, 168, 1950.
42. - Hayden, R.S., *Radiology*, 57, 214, 1951.
43. - Hemley, S.D., and Kanick, V. *Am. J. Digest. Dis.* 8, 882, 1963.
44. - Horton, R.F. *Etal Brit. Med. J.* 1, 1537, 1965.
45. - Huston, J. Jr. Wallach, D.P. and Cunningham, G.J. *A.M.A. Arch. Path.* 54, 430, 1952.
46. - Isaacs, I. *J. Am. Med. Ass.*, 150, 645, 1952.
47. - Kay, S. *A.M.A. Arch. Path.*, 57, 279, 1954.
48. - Killingback, M. *M.J. Australia*, 36, 503, 1965.
49. - Klami, P. *Acta Radiol.*, 39, 98, 1953.
50. - Kleinsasser, L.J. and Warshaw, H. *Ann. Surg.*, 135, 560., 1952.
51. - Korpassy, B., Horvay, R., and Koltay, M. *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 88, 368, 1951.
52. - Krisan, Z., et al., *Bratisl. leck. listy*, 35, 280, 1955.
53. - Levin, R. *Ju Vop. Okhrany Materin. Dets.*, 10, 49, 1965.
54. - Lucke, H.H., Hodge, K.E. and Patt, N.L., *Canad. M.A. J.* 89, 111, 1963.

55. - Manecke, H., and F. W. Schmidt Fortschr. Röntgenstr. 97, 142, 1962.
56. - Marks, M. M. American J. of Surg., 81, 6, 1951.
57. - Martindale, The Extra Pharmacopoeia pp. 201, 25 Ed.,
58. - Masshoff, W., Arch. f. klin. Chir., 194, 165, 1938.
59. - McAlister, W. H., et al. Radiology 80, 765, 1963.
60. - McNally, W. D. J. Am. Med. Ass. 84, 1805, 1925.
61. - Mendeloff, J. Am. J. Clin. Path 26, 155, 1956.
62. - Merck Index, 18th Ed. Pg. 122, Merck & Co., Ind. Rahway, N. J. U. S. A. 1968.
63. - Miller, R. E. Radiology, 84, 241, 1965.
64. - Nelson, S. W., Christoforidis, A., and Pratt, P. C., Radiology, 72, 828, 1959.
65. - Nelson, S. W., Christoforidis, A., and Pratt, P. C., Am. J. Roentgenol and Rad. Therapy 92, 595, 1964.
66. - Nice, C. M. Jr. et al., Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy 91, 564, 1964.
67. - Pendergrass, E. P., and Greening, R. R. A. M. A. Arch. Indust. Hyg., 7, 44, 1953.
68. - Pérez, C. A. and Friedenberq, M. J. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 99, 98, 1967.
69. - Rankin, F. W. Bargen, J. A. and Buie, L. A., W. B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 244, 1932.
70. - Roman, P. W., Wagner, J. A. and Steinbach, J. H. Radiology, 59, 190, 1952.
71. - Sack, G. M. Fortschr. Röntgenstr. 99, 337, 1963.
72. - Sari, A., et al., Ceskoslov. Onkilogia, 3, 83, 1956.
73. - Serjeant, J. C. B. and Raymond, J. A. Lancet, 2, 1245, 1952.

74. - Singer, H.A. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy 31, 191, 1934.
75. - Singer, H.A. Radiology, 22, 181, 1934.
76. - Sullivan, S.J. J. Am. Med. Ass. 103, 337, 1934.
77. - Swarts, L.W. Am. J. Surg., 90, 802, 1955.
78. - Tapinskii, L.S. and Volor-Eishtein Grudnaya Khirurgiya, 11, 72, 1969.
79. - Taplin, G.V. and Adolph, W., Radiology 54, 878, 1950.
80. - Teixeira, J. and Teixeira, L.C.V. Dis. of Chest. 36, 256, 1959.
81. - Willson, J.K.V., Rubin, P.S. and McGee, T.M. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 82, 84, 1959.
82. - Wilson, K.A. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 80, 89, 1958.
83. - Windohlz, F.S., Kaplan, H.S. and Jones, H.H. Calif. Med. 74, 155, 1951.
84. - Zhuetlin, N., Lasser., and Rigler, L.G. Surgery, 32, 967, 1952.

ACEITE YODADO

## ACEITE YODADO

El aceite yodado de la semilla de adormidera llegó a ser el agente universal de contraste en Radiología y especialmente en el campo de la Broncografía desde que fue introducido por primera vez en 1922 -- por Sicard y Forestier.

Nombres: Aceite Yodado, Oleum Iodatum, Oleum Iodisatum (66).

Aspecto: Es un aceite viscoso, incoloro o ligeramente amarillento - inodoro o ligeramente aliaceo, sabor ligero a aceite (66).

Preparación: Es el producto resultante de la adición del yodo al aceite obtenido de la semilla de amapola por tratamiento -- con ácido yodhídrico. Contiene aproximadamente 40% - p/v de yodo combinado (66).

Solubilidad: Es insoluble en agua, escasamente soluble en petróleo - y soluble en cloroformo y éter.

Propiedades: Se descompone por la acción del aire y de la luz desarrollando un color café oscuro.

Densidad: 1.34 a 1.37 g/ml.

### Preparaciones comerciales del aceite yodado:

- a) Lipiodol
- b) Yodatol
- c) Neo-hidriol - fluido
- d) Neo-hidriol - viscoso.
- e) Neo-hidriol ultra fluido.

### USOS:

- a) Broncografía
- b) Linfografía
- c) Salpingografía
- d) Colangiografía

Descripción del Lipiodol: El Lipiodol es un aceite vegetal yodado que contiene 40% de yodo, este alto porcentaje explica su opacidad a los rayos X. Es importante hacer notar que el Lipiodol no es una solución de yodo en aceite vegetal, sino un compuesto definido en el que el halógeno no puede ser detectado por los reactivos ordinarios. Esto explica por qué el Lipiodol sea tolerado en las cavidades del cuerpo, como no hay yodo libre en el producto, no produce la irritación o toxicidad que se presenta con cualquier solución de yodo.

El Lipiodol es un aceite fijo, puro, transparente, ligeramente amarillento y mucho más espeso que el aceite de oliva. Cuando el aceite es viejo o ha sido expuesto a la luz toma un color café claro y algunas veces obscuro, estos cambios sugieren que se ha llevado a cabo cierto grado de descomposición y en tales condiciones nunca debe ser usado ya que el Yodo libre puede provocar irritación y reacciones anafiláticas. (90-92). Es antiséptico por sí mismo y no necesita esterilización.

Broncografía: La dosis promedio empleada para la broncografía es de 20 ml. teniendo como límites de 5 a 40 ml. administrados por vía intratraqueal.

Eliminación: Cuando el Lipiodol es inyectado dentro de los tubos bronquiales, éste parece ser absorbido y las sombras se observan inmediatamente después de la inyección desaparecen gradualmente durante los días siguientes. Después de una inyección intratraqueal de una dosis alta de Lipiodol, es posible que una pequeña parte se expectore en pocas horas, pero la parte restante que bloquea los pequeños tubos es absorbida por la membrana o bien fagocitada. La posibilidad de asimilación del aceite fué probado por Roger y Binet (citados por Sicard y Forestier). Este fenómeno fué llamado por los autores Lipodiéresis. Las radiografías tomadas diariamente muestran la disminución progresiva de las sombras opacas, y los hallazgos químicos prueban que el aceite yodado es digerido y eliminado regularmente. La eliminación diaria de Yodo es de 2 centigramos. La misma dosis inyectada en el espacio subaracnoideo produce una eliminación de un miligramo en las mismas condiciones.

Pinkerton (75) determinó que el aceite yodado de semilla de adormidera no se encuentra incluido en los macrófagos de los pulmones de perros y conejos tratados, mientras que otros consideran que la fagocitosis del aceite Yodado es mínima (44, 71).

El aceite Yodado ha sido reportado presente en los vasos linfáticos pulmonares (22, 87). Bezancon, Delarue y ValetBellot (12) —

establecieron que este material puede encontrarse en los espacios intersticiales de los pulmones en pacientes a los que se les administró Lipiodol 7 años antes. Otros creen que el aceite no es eliminado por la vía linfática (44, 75). También ha sido descrito como presente en la pared bronquial y aún en las células de los cartílagos bronquiales (6, 87, 101) después de varios meses de la administración.

¿Por qué en algunos casos el Lipiodol es eliminado en pocas semanas y en otros en varios meses? Esto depende de varios factores, siendo uno de los más importantes la extensión y profundidad de penetración del aceite por la fuerza de la respiración y de la tos desarrollada durante el tiempo de llenado.

Se sabe que el aceite puede ser drenado más fácilmente de las áreas bronquiostáticas que de las áreas sanas del pulmón debido al hecho de que en el primer caso el bronquio está obstruido o bloqueado y la penetración y difusión es menor.

Midiendo la excreción urinaria del Yodo, Sicart y Forestier (91), encontraron que el 29% del Yodo proveniente del Lipiodol inyectado en el bronquio, era eliminado por vía renal, pero cayeron en el error de permitir la regurgitación después de la inyección, resultando la digestión intestinal y su absorción. Eliminando esta fuente de error, Knipping y Ponndorf (56), observaron que no existía absorción significativa en los pulmones en seres humanos y animales de experimentación.

Powers, McGee y Seaman (77), hicieron estudios radiológicos de la faringe y laringe empleando en forma comparativa: Lipiodol, Dionosil acuoso, Dionosil oleoso y afirman que el revestimiento proporcionado por el Lipiodol fue irregular especialmente cuando se tomaron radiografías después de la Broncografía.

Usos del Lipiodol en Broncografía. - Bronquiostasis: En este estado el uso del aceite Yodado es de gran importancia.

Abceso Pulmonar: En este caso es peligrosa la introducción del Lipiodol especialmente en el abceso pulmonar agudo.

Tumores Bronquiales: Las formaciones Neoplásmicas del pequeño bronquio son a menudo ignorados por los Broncoscopistas. El descubrimiento accidental como un defecto en el llenado en 2 casos considerados bronquiostáticos por Amberson y Mcleod (2), resultaron ser hallazgos de carcinoma.

Tuberculosis Pulmonar: En muy pocos casos de tuberculosis la Broncografía puede estar indicada.

Usos Diversos: Ocasionalmente Amberson y McLeod (2) - encontraron roentgenogramas de valor diagnóstico hechos con Lipiodol -- con el propósito de distinguir si un fluido o gas era extra o intra-pulmo-- nar y en algunos casos ayudó a identificar el sitio y la presencia de las -- fistulas bronco pleurales.

Los daños principales del Lipiodol instilado al bronquio por cualquier método caen dentro de dos clasificaciones generales:

a) Atribuirle a la diseminación o agravación de una infec-- ción.

b) Los que dependen de los disturbios mecánicos o fisioló-- gicos de la función respiratoria o cardiorespiratoria.

Diseminación o agravación de una infección en el pulmón:

Amberson y McLeod (2), informaron de tres pacientes de -- tuberculosis, esta se diseminó rápidamente después de la inyección del - Lipiodol provocando la muerte en uno de ellos. También informaron de la agravación de un proceso neumónico supurativo crónico en el cual la - paciente falleció. En ese mismo informe incluyeron un caso de agrava-- ción de atelectasia sin consecuencias fatales, un caso de neumonía agu-- da, bronquitis y agravación de hemoptisis ambas fatales. Con la eviden-- cia de estos casos no puede haber duda que el Lipiodol instilado puede -- propiciar una reacción inflamatoria aguda en una lesión supurativa exis-- tente. Sin embargo Rivero (81), llevó a cabo una serie de broncografías en 152 pacientes infantiles con tuberculosis primaria sin encontrarse -- complicación alguna. De acuerdo con Morvay (70), Piccinino en 1927, - fue el primero que informó de un caso de tuberculosis infantil en el que - se usó Lipiodol, sin complicaciones.

Una vez iniciada la reacción inflamatoria, puede ser incon-- trolable como la muestran los casos informados por Amberson y McLeod. Las hemorragias fatales fueron debidas probablemente a una necrosis y - ulceración pulmonar rápidas. Forestier y Quentz (38), observaron una hemorragia fatal similar y Grill (48) informaron de un paciente con bron-- quiestasis que murió de un proceso supurativo agudo después de la insti-- lación del Lipiodol.

Newswarger y Brown (citados por Archibald y Brown), --- muestran que el Lipiodol no posee el suficiente poder antiséptico como -- para detener el crecimiento de las bacterias en el pulmón. Amako (1) - afirma que el 20% de Yodipina (que es una preparación similar al Lipio-- dol) no ejerce un efecto letal significativo sobre el Bacilo tuberculoso - "in vitro" y mata bacterias pirogénicas después de mucho tiempo de es--

tar en contacto. Al respecto Forestier y Quentz (38) teniendo como base sus experiencias en conejos pensaron que la acción desinfectante puede -- ser mayor in vivo.

### PELIGROS DE INTERFERENCIA CON EL MECANISMO CARDIACO Y RESPIRATORIO:

Deficiencia cardiaca: Amberson y McLeod (2) afirman -- que en pacientes con deficiencia miocárdica de cualquier índole se espera que la instilación bronquial del Lipiodol cause disnea, y lo ilustran con -- tres casos cuyos síntomas fueron alarmantes.

Fibrosis Pulmonar y Enfisema: Los casos de Fibrosis -- Pulmonar y Enfisema a menudo se asocian a un corazón esforzado que -- puede reaccionar de manera alarmante. Los autores arriba menciona-- dos informan de un caso de muerte en esta categoría, observando altera-- ciones tales como bronquitis asmática y asma en dos pacientes, uno de -- los cuales desarrolló enfisema pulmonar. Las complicaciones con enfi-- sema e inflamación catarral crónica pueden favorecer broncoespasmo -- por instilación de aceite Yodado en las personas alérgicas, el deceso re-- gistrado por McDonald (69), indica que al menos se debe reconocer un pe-- ligro potencial. Mientras que por otro lado Amberson (3), informa del -- tratamiento exitoso en 100 casos con asma bronquial y en los cuales el -- medio fue inyectado por vía intratraqueal, sin embargo aconseja precau-- ción ya que en algunos casos la primera inyección precipitó un ataque in-- mediato y en los otros hubo ciertas reacciones indeseables caracteriza-- das por dolor y alteración en la presión y temperatura.

Crandall y Walsh (28) y Tabern y colaboradores (96), des-- criben un caso de pericarditis fibrinosa y pleuresía cuando se introdujo -- el Lipiodol en la cavidad pleural y pericárdica en animales de experimen-- tación. Lindsog y Tennant (62), no encontraron sin embargo reacción alguna a pequeñas cantidades de Lipiodol inyectado en la cavidad pericár-- dica de gatos, permaneciendo radiográficamente el aceite por un año.

El hecho de que la retención de Lipiodol en los pulmones -- después de la inyección intratraqueal pueda producir reacciones de des-- trucción en los tejidos, se basa en conocimientos anteriores del efecto -- de otros aceites, ejemplo de esto es el informe de Waters, Bayne-Jones y Rowntree (100) en 1917 y más tarde el informe de Guieyse-Pellissier (49) y Corper y Freed (26). Informes más recientes en humanos por -- Pinkerton (75), y Pierson (73), demostraron que el tipo de reacción en -- los pulmones de los conejos depende en gran parte de la clase de aceite -- empleado. Los aceites minerales y animales provocan inflamación consi-- derable mientras que los aceites vegetales incluyendo el aceite de oli--

va y de amapola producen cambios relativamente ligeros. Experimentos hechos en animales por otros autores confirman las conclusiones de ---- Pinkerton con relación al Lipiodol.

Brauer y Lorey (17) no observaron daño al administrar Yodo pin, en pulmones de perros, gansos y humanos. Peiper y Klose (72), só lo provocaron neumonía severa en dos perros, uno de los cuales murió -- 24 horas después de la inyección.

Si se administran grandes cantidades de aceites Yodado, és te puede producir atelectasia o neumonitis no específica (101).

Gowar y Gilmour (44) encontraron en el pulmón de conejos -- que recibieron inyección intrabronquial de Neo-hidriol viscoso, muchos -- nódulos de células epiteloide, algunos con células gigantes de cuerpo ex-- traño, rodeando las gotas de aceite. Estos cambios no se observaron -- en animales tratados con Neo-hidriol fluido. Mientras que Chesterman -- (24), encontró lo que describió como neumonía oleosa en tres gatos trata-- dos con Neo-hidriol por vía intrabronquial.

Se reportan trabajos efectuados no sólo con aceite de adormid-- midera Yodado sino que se utilizan también los ésteres etílicos de los -- ácidos grasos del aceite de adormidera Yodados. (Lipiodol fluido y ultra-- fluido).

Brody (18), Fortner y Miles (39) describen una reacción -- granulomatosa al aceite Yodado retenido en el pulmón durante un mes e -- incluso por un año. El primero debido a una obstrucción por un carcino -- ma y el segundo por Tuberculosis y bronquiectasis. Storrs, McDonald -- y Good (94) describieron en una muestra con bronquiectasis tres sema-- nas después de una broncografía con aceite cloroyodado, una reacción -- granulomatosa la cual envolvía gotas de aceite. El análisis químico del -- tejido granulomatoso determinó un contenido de yodo 300 veces mayor -- que el tejido pulmonar adyacente. Rabinowitch y Lederer (78) informan -- sin dar detalles de un caso en que un hombre de edad avanzada presentó -- neumonía oleosa inmediatamente después de la inyección intratraqueal -- del aceite yodado. La duración del aceite residual en los pulmones es -- variable y puede prevalecer hasta 7 meses en animales normales de ex-- perimentación (48) y en circunstancias no usuales el aceite Yodado ha -- sido retenido en los pulmones de seres humanos por un período de uno a -- dos años (34, 38, 85, 99). Ballou y Ballou (6) establecieron que el Li-- piodol es retenido más tiempo en los pulmones sanos que en pulmones -- enfermos a menos que exista obstrucción bronquial en cuyo caso puede -- persistir. Fried y Whitaker (41) encontraron que el aceite yodado desa -- parecía más rápidamente de los pulmones en gatos con infección respi-- ratoria que de pulmones en gatos normales. Weinberg (101) sin embar

go estableció que el aceite yodado persistía más tiempo en regiones de neumonitis artificialmente producida por la ligazón de un bronquio en cobayos que en el pulmón de un cobayo normal.

Los exámenes hechos a secciones congeladas de tejido pulmonar no son completamente satisfactorias para el estudio de detalles anatómicos. Black (14) y Graef (45) estudiaron las reacciones de tinción en tejido pulmonar de varios animales tratados con aceites minerales y vegetales tales como el aceite de la semilla de adormidera. Empleando varios tintes para grasa concluyen que no hay un tinte específico o uniformemente característico de una grasa en particular. Normalmente existe una cantidad moderada de grasa en el pulmón y más específicamente en el tejido adiposo en las paredes del bronquio, y pequeñas gotas en las células de los cartílagos bronquiales (65).

Los granulomas encontrados por Felton (34) son esencialmente los mismos descritos en pulmones humanos por Brody (18) Fortner y Miles (39) y Storrs y asociados (94) y en apariencia similar a los producidos experimentalmente por Gowar y Gilmour (44) quienes aseguran que la reacción del tejido granulomatoso al Lipiodol instilado al pulmón por vía bronquial es más común que lo esperado.

Bloch (15), demostró, como resultado de la disminución de la viscosidad, la promoción del llenado alveolar en forma rápida y extensa y encontró que es mejor trabajar con aceite a temperaturas de 20 a 25°C, a las que la viscosidad del Lipiodol es una ventaja. Brown y Archibald (20) experimentando en gatos encontraron que por la fuerte tos provocada se expelle esputo espeso y pegajoso de los bronquios.

Alteración de la función pulmonar: Black and Ross (13), Cruti y Donno (29) hicieron un estudio en la función pulmonar para determinar el efecto del Lipiodol o cualquier otro medio oleoso o hidrosoluble y saber si tiene un efecto adverso en la función respiratoria. Los primeros dos autores concluyeron que la presencia del Lipiodol no tiene influencia significativa en el intercambio gaseoso respiratorio, excepto en pacientes ocasionales con patología pulmonar avanzada y que cualquier alteración regresaba a los niveles normales en 24 ó 48 horas. Los dos últimos concluyen lo siguiente:

- a) La capacidad vital siempre se reduce.
- b) La ventilación pulmonar llega a disminuirse.
- c) El espacio total respiratorio se reduce.
- d) Hay un aumento en la mezcla de la sangre arterial y venosa.

Encontraron que estos resultados eran similares ya sea --

que se emplee como medio de contraste el medio oleoso o hidrosoluble. Sin embargo los valores de saturación de oxígeno obtenidos 48 horas más tarde, permanecieron disminuidos cuando se empleó el medio de contraste oleoso.

Oclusión Bronquial: En cierto número de casos en los que el bronquio se encontraba ocluido, Amberson y McLeod (2) emplearon Lipiodol para broncografía sin observar efectos laterales, mientras que Singer (93), informa de un deceso y en un caso de carcinoma del lóbulo inferior derecho del bronquio. A pesar de que este autor consideró que el agente responsable de la muerte fue el anestésico, la forma de morir sugiere sofocación.

Amberson y McLeod no observaron, en personas sanas, el desarrollo de la opacidad lobar diagnosticada por Jacobsen, Selander y Westermarck (55), Pinchin y Morlock (74) quienes lo diagnosticaron colapso atelectivo masivo agudo usando Lipiodol, siendo éstos los únicos informes que he encontrado en la literatura tan extensa en el campo bronco-gráfico. Swindle (95) informa que no es sorprendente el que aún en irritaciones ligeras, el Lipiodol pueda favorecer la formación de edema.

Sicard y Forestier se pronuncian en contra del uso del aceite viejo obscurecido que presumiblemente puede contener ácido graso y Yodo libre (46, 102).

Sheldon (89) ha informado casos de neumonía atribuyéndola como reacción alérgica al yodo componente del Lipiodol. Maho (63), informa de un caso de muerte ocurrido 75 minutos después de la instilación del aceite yodado, esta muerte fue considerada como alérgica y atribuida directamente al Yodo. Kooperstein y Bass (58), observaron tres casos de neumonía retardada, que se hizo aparente cuatro meses después y que era similar a la observada por Bass (8).

Contraindicaciones especiales: Con la evidencias presentadas, Amberson y McLeod (2), consideran contra indicada la instilación del Lipiodol en los bronquios de pacientes con deficiencia miocardiaca — pudiendo provocar disnea y edema pulmonar.

En pacientes con enfisema extensiva y fibrosis pulmonar debe ser usado con gran precaución y se halla contraindicado cuando hay evidencia de algún defecto cardiaco secundario. Se encuentra contraindicado en cualquier caso de inflamación aguda y sub-aguda de los pulmones o bronquios con o sin fiebre y la operación deberá posponerse hasta que la inflamación haya cedido. Es lógico pensar que se encuentra contra indicado en el hipertiroidismo ya que el Yodo liberado del aceite inge

rido puede causar daño debido a la afinidad de la glándula tiroides por el Yodo. Sicard y Forestier (90), lo contra indican en casos de Hemoptisis en el cual hay que esperar unos días después de su desaparición para inyectar el Lipiodol, y lo contra indican en casos de gangrena pulmonar o infección anaeróbica del tracto respiratorio.

Desventajas en el empleo del Lipiodol al ser retenido en el diagnóstico: Desde el punto de vista roentgenológico, los depósitos del Lipiodol residual, constituyen una desventaja. En adición a las ondas -- confusas que pueda producir, el exudado alveolar alrededor del Lipiodol produce un halo perifocal blando. La sombra lobular peculiar designada por Lenk y Haslinger (60) como infiltración del medio de contraste - - - (kontrastmittelinfiltrate) recuerda la sombras de la bronconeumonía ex- ceptuando los centros densos. Más tarde como el aceite es eliminado -- gradualmente, las sombras residuales son aún más confusas.

Yodismo: Suele ser común el yodismo ligero caracterizado por coriza, traqueítis y fiebres bajas. Como regla general de los -- síntomas aparecen en 24 horas pero ocasionalmente pueden tardar de --- unos días a semanas. El síntoma catarral suele desaparecer dentro de los dos días siguientes. Como el yodismo es debido principalmente a la digestión intestinal y absorción del aceite digerido, la prevención depende del drenaje postural y expectoración del material inmediatamente después de que se ha realizado el roentgenograma. Forestier (36, 37), informan de 300 aplicaciones en el bronquio sin ningún accidente grave observando solamente yodismo ligero.

Linfograffa: Guiney y colaboradores (50) investigaron la toxicidad del Lipiodol administrado a través del vaso linfático localizado en la porción media del muslo lejos del ganglio poplítico en 13 conejos de los cuales murieron 9 al final de la inyección o dentro de las 2 horas -- posteriores y, determinó como causa de la muerte en cada caso embolia pulmonar masiva provocada por el Lipiodol. Observó que esto ocurría -- cuando empleaban dosis que excedían a más de 0.6 ml /kg corporal, y -- cuando se empleó una dosis menor a ésta, no encontró qué provocara --- muertes, por lo que recomendó como dosis máxima a usarse con propó- sitos clínicos, 0.25 ml/kg de peso corporal.

Desprez-Curely y asociados (31), Koehler y colaboradores (57), Fraimow y asociados (40), Howett y Elmendorf (53), informaron -- muertes por esta causa y la evidencia de la embolia oleosa pudo verse -- en muchos casos en exámenes con rayos X (43), pero el desencadena--- miento del efecto indeseable depende de la cantidad del medio de contras te que llega al pulmón y de la presencia de algún mal pulmonar pre-exis\_

tente.

Bron y colaboradores (19) encontraron una incidencia mayor de embolia pulmonar en el examen radiográfico del pecho en pacientes -- con obstrucción linfática. Fraimow y asociados (40) encontraron que la embolia oleosa producía inicialmente obstrucción capilar pulmonar pasando una cantidad considerable al tejido intersticial y posteriormente al alveolo. Esto produce interferencia en el intercambio gaseoso entre el -- capilar y el alveolo. Schaffer y colaboradores (88) encontraron, en estudios de necropsia, que sólo muy pequeñas cantidades de Lipiodol ultra--fluido consiguen pasar a la circulación general. Tjernberg (98) investigando las propiedades de varios medios de contraste linfográficos consideró que el uso del medio oleoso no es adecuado ya que puede provocar -- daño permanente en los nódulos linfáticos.

Uno de los informes más recientes del empleo del Lipiodol -- en Linfografía es el de Rasmussen (79) publicado en 1970 que habla de un caso de embolia oleosa cerebral y retinal con un medio de contraste oleoso (Lipiodol ultrafluido), en una serie de 750 Linfografías. Recientemente, Collard y asociados (25) informaron de 3 casos de embolia cerebral oleosa después de los estudios linfográficos hechos con Lipiodol ocasionando un desenlace fatal.

Rüttiman y del Buono (86) emplearon el Lipiodol ultrafluido en Linfografía y no informan reacciones indeseables en 100 casos, afirmando que con la inyección lenta y continua del medio de contraste se -- pueden obtener radiografías excelentes de la cadena completa de vasos -- linfáticos. Así Dolan (32) piensa que las complicaciones de una Linfografía con un medio de contraste oleoso son usualmente ligeras y transitorias; molestia general, náusea, dolor de cabeza, elevación de temperatura y en algunas ocasiones reacción alérgica cutánea.

No así los informes hechos por Hollgrimsson y Clouse (52) que hablan de la muerte de 6 pacientes en un grupo de 108 que fueron sometidos a estudios linfográficos con aceite yodado. En estos pacientes no hubo evidencia de embolia sistémica, se observaron reacciones celulares en las arterias y pequeños capilares del pulmón que contenían embolia oleosa. Informaron también de estudios hechos en cobayos a los que inyectaron el mismo material obteniendo resultados semejantes, y de esto deducen los autores que la Linfografía con aceite yodado puede -- ser peligrosa en pacientes con reserva cardiaca y muscular baja.

Jackson (54) en pacientes femeninas con carcinoma en el -- tracto genital, hace hincapié en las complicaciones provocadas por la -- Linfografía; caracterizadas por elevación del pulso y temperatura, asociados en ocasiones al escalofrío y dolor generalizado, náusea y vómito.

e infección debida al método de introducción del medio (por incisión en el dorso del pié) pudiéndose presentar edema en el dorso del pié, tromboembolismo y hemoptisis.

Bagliani, Chiappa y Galli (5), hacen una revisión de las complicaciones encontradas en Linfograffas realizadas con Lipiodol en 355 casos y las dividieron en:

1. - En el sitio de la inyección: supuración en el sitio donde se aplica el medio de contraste, pero ésto fue debido -- probablemente a la deficiencia en la técnica de aplica-- ción o bien por no emplear el material estéril.
2. - Complicaciones en el Limbo: La extravasación perilin-- fática ocurrió solamente en el 2% de los casos, dicha -- extravasación fue absorbida lentamente sin causar com-- plicaciones. Cabe aquí hacer la aclaración que ésto pu-- do ser causado por algún trauma provocado durante el - desarrollo del estudio.
3. - En los nódulos Linfáticos: El medio oleoso es absorbi-- do lentamente (en la mayoría de los casos se encontra-- ba todavía presente en los nódulos linfáticos después -- de 12 a 17 meses) produciendo en el sitio una reacción tipo granuloma de cuerpo extraño que al final varía des-- de la destrucción total del nódulo Linfático hasta su --- completa recuperación.
4. - Reacciones sistémicas: fiebre, náusea, diarrea, do-- lor en las áreas retroesternales, lumbar e inguinal; -- pero los autores no especifican qué complicaciones son debidas al medio de contraste o a la técnica de aplica-- ción.

Salpingograffa: La Salpingograffa con Lipiodol puede pro-- pagar o agravar un proceso infeccioso. De los 878 casos examinados -- por Feiner (33) sólo hubo un deceso debido a una peritonitis pélvica des-- pués del uso del Lipiodol. Siendo obvio que la causa de la infección ha-- ya sido una Salpingitis infecciosa que se propagó al peritonea durante el salpingograma.

Generalmente se sostiene que la dilatación de la entrada y -- la introducción del material extraño a la cavidad uterina es suficiente pa-- ra producir aborto en un alto porcentaje de mujeres embarazadas. Es -- por lo tanto evidente que la realización del Salpingograma en pacientes -

embarazadas, se realiza con grandes riesgos de producir aborto. En la práctica ésto no es verdad, en muchas ocasiones se han realizado Salpingogramas en tales condiciones, estando de acuerdo varios autores en que el aborto sólo ocurre raras veces. Este hecho está tan bien establecido, que Heueser (51) ha propuesto la Salpingografía como método de diagnóstico de preñez en los casos dudosos. Por lo tanto es evidente que los peligros y principales desventajas del uso del Lipiodol en Salpingografía sean los resultados de una infección. Bergin (10) informó que de 201 Salpingogramas hechos con Lipiodol, encontró en un 14.2% procesos granulomatosos en los tubos durante la salpingotomía, y sólo un caso de infección en toda la serie, este desembocó en una peritonitis pélvica de severidad moderada que desapareció sin intervención quirúrgica. El 30% de las mujeres sometidas a Salpingogramas se encontraban embarazadas y no se presentó ningún caso de aborto, pero sí, con el uso del Lipiodol, un cierto número de pacientes con bloqueo parcial de los tubos, permanecieron bloqueados en forma permanente, como resultado de la Salpingografía con Lipiodol (no indica cuantos).

Robin y Shapira (82) en 1931, hacen una revisión de 1,000 casos de Salpingografía examinados con Lipiodol registrando una incidencia de reacciones indeseables del 1.8%, no observándose desenlace fatal o disturbios graves. En 1942, al revisar Feiner (33, 13), 424 casos de salpingografía, efectuados con Lipiodol no encontró casos en los cuales los síntomas hayan sido tan severos como para provocar un comentario en contra del empleo del Lipiodol en este campo. Una de las complicaciones debidas al medio de contraste en la Salpingografía, es la conversión del tubo parcialmente ocluido en uno completamente ocluido. Rubin (83) ha señalado que el Lipiodol actúa como cuerpo extraño y puede permanecer en los tubos por un largo período de tiempo, demostrando en 27 casos, la continua presencia del aceite en los tubos, de éstos, 18 casos se encontraban comprendidos en un período de uno a doce meses y registró casos en los cuales el aceite permaneció localizado por un período de 4 años.

En algunos casos en los que se ha realizado salpingectomía con exámenes histológicas de la porción extirpada de los tubos, se revela una reacción de cuerpo extraño, apenas distinguible de la encontrada en Salpingitis tuberculosa, salvo que los microorganismos nunca han podido ser encontrados. Se ha hecho la proposición de que la salpingitis en muchos casos es debida al bacilo tuberculoso, cuando de hecho es el Lipiodol responsable de tal condición, y como el Lipiodol puede producir granuloma de cuerpo extraño, es obvio que cualquier tubo suficientemente angosto, ya sea congénito o por un proceso infeccioso, puede ser el lugar propicio de una reacción granulomatosa, pudiendo quedar el tubo permanentemente bloqueado.

Lash (59), informó de tres pequeñas pelvis quísticas conteniendo aceite y encontró que liberaban Yodo en la saponificación. Reis (80) y Rubin (83, 84), describieron lo que ellos consideran lesiones granulomatosas de las trompas de Falopio, después de la huterosalpingografía con Lipiodol.

McCaffery (68) empleó el Lipiodol en Histerosalpingografía en casos de pseudo-hermafroditismo (intersexualidad), en estos casos la determinación absoluta del sexo es a menudo imposible, pero puede ser de gran ayuda en el diagnóstico la visualización radiográfica del tracto genital.

Colangiografía: Wapshaw (99) empleó Neo-Hidriol por inyección directa en el colédoco, para estudios Colangiográficos con gran éxito, y sólo informa de un paciente que reaccionó muy mal durante la investigación, desarrollando dolores epigástricos severos inmediatamente después de que le fue administrado el Neo-hidriol viscoso, presentando síntomas de colapso y que según el autor esta reacción severa fue debida al sobre llenado de la vesícula biliar y no debida al medio de contraste.

Todas las complicaciones mencionadas anteriormente para los diferentes estudios radiográficos en donde se emplea el Lipiodol como medio de contraste, son aplicables en este campo.

Acción Colecinética del Lipiodol: En el drenaje biliar persistente después de la colecistectomía, un colangiograma con Lipiodol da frecuentemente la pista del factor causante del disturbio del flujo biliar al duodeno, sino que ocasionalmente puede actuar también como agente terapéutico. Bergareche (9) observó esta acción durante muchos años atribuyéndola al efecto relajador del aceite sobre el esfínter de Oddi y a sus propiedades esteatolítica sobre los cálculos biliares. El autor no acepta que el Lipiodol tenga propiedades colecinéticas o disolventes de los cálculos biliares, sin embargo cree que su efecto es debido a la relajación de la fibra muscular lisa del esfínter de Oddi.

También ha sido investigado el efecto del aceite en otros tejidos del cuerpo. Peiper y Klose (72) y Lindblom (61), no encontraron reacciones granulomatosas debidas al aceite yodado en el espacio dural de conejos. Brown y Carr (21), revisaron la evidencia experimental, clínica y patológica del efecto del aceite Yodado en las meninges y concluyeron que en la mayoría de los casos prevalece en forma de placas y es removible, pudiendo provocar una reacción fibroblástica. Sin embargo Craig (27), Boldrey y Aird (16) y Davis, Haven y Stone (30), encontra

ron en perros pequeños nódulos granulomatosos en espacios meningeales después de la inyección intratecal del aceite yodado.

Comparación del Lipiodol con otros medios: Baranger y - Delie (7) hicieron una comparación entre el uso del Lipiodol y el Yodurón B., encontrando como ventajas en el uso del Lipiodol el ser más viscoso y no producir irritación, además de que las radiografías pueden tomarse al momento.

## BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

1. - Amako, T.H., Ztschar. F. Tuberk., 58, 178, 1930
2. - Amberson, J.B., McLeod, R.H. Am. J. Roentgenol. And Rad. Therapy 30, 728, 1933.
3. - Anderson, W.J. Allergy, 4, 44, 1932.
4. - Archibald, E.W. and Brown, A.L., J. Am. Med. Ass., 88, 1310, 1927.
5. - Bagliani, G.S., Chiappa, S. and Galli, G. Radiologia Médica 50, 843, 1964.
6. - Ballon, A.L., and Ballon, H.C., Canad. M.A.J. 17, 410, 1927.
7. - Baranger, A. and Delie, P. Ann. d'Oto-Laryngologie 67, 585, 1950.
8. - Bass, H.E. N. England J.M. 240, 505, 1949.
9. - Bergareche, J., Bol. Int. Pat. Med. 10, 161, 1955.
10. - Bergin, H.J. Brit. J. Rad. 24, 92, 1951.
11. - Bettman, R.B., Kelly, J. and Crohn, N., Arch. Surg. 19, 471, 1929.
12. - Bezacon, F., Delarue, and Valet-Bellot, M., Ann. d'Anat. Path. 12, 229, 1935.
13. - Black, H. and Ross, J. of Clin. Invest. 30, 338, 1951.
14. - Black, C.E., J. Lab. and Clin. Med. 23, 1027, 1938.
15. - Bloch, R.G., Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy 27, 847, 1932.

16. - Boldrey, E., and Aird, R. B., J. Nerv. & Ment. Dis. 99, 521, 1944.
17. - Brauer, L., and Lorey, A. Ergebn. D. Med. Strahlen. Forsch. 3, 117, 1928.
18. - Brody, H., Arch. Path. 35, 744, 1943.
19. - Bron, K. M., Baum., S. and Abrahams, H. L. Radiology 80, 194, 1963.
20. - Brown, A. L., and Archibald, E. Am. Rev. Tuberc. 16, 111, 1927.
21. - Brown, H. A., and Carr., J. L. Surg. Gynec. and Obst. 68, 945, 1939.
22. - Brown, H. A. and Carr., J. L. Surg. Gynec. & Obst. 46, 597, 1928.
23. - Burrascano, J. J. Sea View Hosp. Bull. 15, 149, 1955.
24. - Chesterman, J. T., J. Path and Bact. 54, 385, 1942.
25. - Collard, M., Leroux, G., Noël, G. and Declercq, A., J. Rad. Electrol. 50, 793, 1969.
26. - Corper, H. J. and Freed, H., J. Am. Med. Ass. 79, 1739, 1922.
27. - Craig, R. L., Arch. Neurol. & Psychiat. 48, 799, 1942.
28. - Crandall, L. A. and Walsh, E. L. Radiology 12, 499, 1929.
29. - Curti, C. P. and Donno, L. Radiología Médica 38, 364, 1952.
30. - Davis, L., Haven, H. A. and Stone, T. T. J. Am. Med. Ass. 94, 772, 1930.
31. - Desprez-Curely, J. P., Bismuth, V. and Laugier, A., citados por Gough.
32. - Dolan, P. A. Radiology 86, 876, 1966.
33. - Feiner, D. Am. J. Obst. Gynec. 43, 639, 1942.

34. - Felton, W. L. Lab. Invest. 1, 364, 1952.
35. - Flamm, G. J. Allergy 9, 593, 1938.
36. - Forestier, J. Paris, Méd. 51, 377, 1924.
37. - Forestier, J. and Leroux, L. Paris Méd. 43, 403, 1922.
38. - Forestier, J. and Quentz, J. de Radiol. et Electrol., 13, 665, 1929.
39. - Fortner, H. C. and Miles, J. S., Arch. Path. 49, 447, 1950.
40. - Fraimow et al, citados por Jackson, R. J. A.
41. - Fried, B. M. and Whitaker, L. R. Arch. Int. Med. 40, 726, 1927.
42. - Girard, J. P., Senot, G. R. and Faucompra, P. Presse Med. 61, 914, 1953.
43. - Gough, H. J., Gough, M. H. and Thomas, M. L. Brit. J. Radiol. 37, 416, 1964.
44. - Gowar, F. J. and Gilmour, J. R. Brit. J. Exper. Path, 22, 262, 1941.
45. - Graef. I. Arch. Path. 24, 122, 1937.
46. - Greenbaum, F. R. Radiology 18, 1115, 1932.
47. - Grill, C. Upsala Läkaref. Förh., 33, 355, 1927.
48. - Grill, C. and Kling, K. G. Upsala Läkaref. Frh 34, 459, 1928.
49. - Guieysse-Pellissier et al Compt. rend. Soc. de Biol., 83, 809, 1920.
50. - Guiney, E. J., Gough, M. H. Kinmouth, J. B. J. Cardiovasc. Surg. 5, 346, 1964.
51. - Heuser, M. N. Surg. Gynec. Obst. 60, 224, 1935.
52. - Hollgrimson, J. and Clouse, M. E. Arch. of Path. 80, 426, 1965.

53. - Howet, M. and Elmendorf, E. A. *Obst. and Gynec.* 26, 34, 1965.
54. - Jackson, R. J. A. *Brit. Med. J.* 1, 1203, 1966.
55. - Jacobsus, H. C., Selander, G., and Westermark, N. *Acta Med. Scandinav.*, 71, 379, 1929.
56. - Knipping, H. W. and Pondorf, W. *Beitr. Z. Klin. D. Tuberk.* 63, 329, 1926.
57. - Koehler, P., Wohl, G., and Schaffer, B. *An. J. of Roentgenol. and Rad. Therapy* 91, 1216, 1964.
58. - Kooperstein, S. I. and Bass, H. E. *Am. J. of Roentgenol. And Rad. Therapy* 56, 569, 1946.
59. - Lash, A. F., *Surg. Gynec. & Obst.* 51, 55, 1930.
60. - Lenk, R., and Haslinger, F. *Klin. Wchnschr.*, 4, 1533, 1925.
61. - Lindblom, A. F. *Acta Radiol.*, 5, 129, 1926.
62. - Lindskog, G. E., and Tennant, R. J. *Thoracic Surg.* 9, 227, 1939.
63. - Mahon, G. S. J. *Am. Med. Ass.* 130, 194, 1946.
64. - Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 795, I, 24th, Ed. London, 1958.
65. - Maximow, A. A. and Bloom, W. A. *text Book of Histology* 3 Ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 113, y 447, 1941.
66. - *Merck Index*, 8th., Ed. 571, Merck & Co., Inc. Rahway, N. J. U. S. A. 1968.
67. - Meyers, W. A. and Skelly, J. F. *Radiology* 80, 917, 1963.
68. - Mc Caffery, R. J. J. *J. of Urol.* 64, 791, 1950.
69. - Mc Donald, I. G. *Ann. Int. Med.*, 6, 253, 1932.
70. - Morvay, E. *Röntgenopraxis*, 3, 581, 1931.
71. - Paterson, J. L. H. J. *Path. & Bact.* 46, 151, 1938.

72. - Peiper, H., and Klose, H. Arch. F. Klin. Chir. 134, 303, 1925.
73. - Pierson, J.W. Am. J. Roentgenol. 27, 572, 1932.
74. - Pinchin, A. J.S. and Morlock, H.V. Brit. Med. J. 1, 930, 1931.
75. - Pinkerton, H. Am. J. Dis. Child. 33, 259, 1927.
76. - Pinkerton, H. Arch. Path. 5, 380, 1928.
77. - Powers, W.E.; Mc Gee, H.H. and Seaman, W.B. Radiology 68, 169, 1957.
78. - Rabinowitch, J. and Lederer, M. Arch. Path. 17, 160, 1934.
79. - Rasmussen, K.E. Acta Radiológica 10, 199, 1970.
80. - Reis, E. Am. J. Obst. & Gynec. 17, 728, 1929.
81. - Rivero, E. Am. J. of Roentgenol. And Rad. Therapy 65, 173, 1951.
82. - Robins, A. S. and Shapira, A.A. New England J. Med. 205, 380, 1931.
83. - Rubin, I. C. New York St. Med., 36, 1089, 1936.
84. - Rubin, I. C., Radiology, 33, 350, 1939.
85. - Rubin, I. C., and Morse, Am. J. of Roentgenol. And Rad Therapy 41, 527, 1939.
86. - Rüttimann, A. and DelBuono, M.S. Fortschr. Ontgenstr. 97, 551, 1962.
87. - Sato, T., Mitt. u Allg. Path. u Path. Anat. 5, 183, 1929.
88. - Shaffer, B., Koehler, P.R., Daniel, C.R., Wohl, G.T., Rivera, E., Meyers, W.A. and Skelly, J.F. Radiology 80, 917, 1963.
89. - Sheldon, F.B. Radiology 40, 403, 1943.
90. - Sicard, J.A. and Forestier, J. Bull. et Mém. Soc. Méd. D. Hop. de Paris 46, 463, 1922.

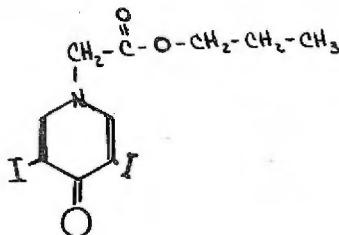
91. - Sicard, J.A. and Forestier, J. Oxford University Press, N. Y. and London, 1932.
92. - Sicard, J.A. and Forestier, J. and Fabre, Bull. Soc. de Chemiebiologique de Paris 5, 413, 1923.
93. - Singer, S. Ergebn. D. Inn. Med. U. Kinderh. 35, 429, 1929.
94. - Storrs, R. P., McDonald, J.R. and Good, C. A. J. Thoracic Surg. 18, 561, 1949.
95. - Swindle, P. F. Am. J. Physiol. 93, 588, 1930.
96. - Tabern, D. L., Hansen, N. A., Volwiler, E. H. and Crandall, L. A. Radiology 14, 364, 1930.
97. - Takahashi, M. and Abrams, H. L. Radiology 89, 633, 1967.
98. - Tjernberg, B. Acta Radiologica Suppl. 214.
99. - Wapshaw, H. Brit. J. of Surgery 43, 132, 1956.
100. - Waters, C. A., Bayne-Jones, S., Rowntree, L. G. Arch. Int. Med. 19, 538, 1917.
101. - Weinberg, J. A. Arch. Surg. 27, 545, 1933.
102. - Winternitz, H. Deutsche Med. Wchnschr. 57, 1704, 1931.
103. - Wright, R. D. Am. J. Path. 11, 497, 1935.

PROPILYODONA

## PROPILYODONA

Nombres: Ester propílico del ácido 3,5-diiodo-4-oxo-1 (4H) piridin acético. Ester propílico del ácido 3,5-diiodo-4-piridona N-acético. 3,5-diiodo-4-piridona-N-acetato de propilo.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:  $C_{10}H_{11}O_3NI_2$

Peso molecular: 447.03

Aspecto: Polvo cristalino, blanco o casi blanco, inodoro.

Solubilidad: Casi insoluble en agua, soluble en acetona, alcohol y éter, punto de fusión  $186-7^{\circ}C$  con descomposición; es estable a  $150^{\circ}C$  por al menos dos horas sin que sufra cambio determinable en su composición. Es ligeramente soluble en suero y solución salina fisiológica. El cristal pulverizado puede suspenderse en medio acuoso con una mezcla de CMC y un agente humectante adecuado o en aceites vegetales (30, 31).

Preparaciones comerciales:

- Propilyodona
- Dionosil

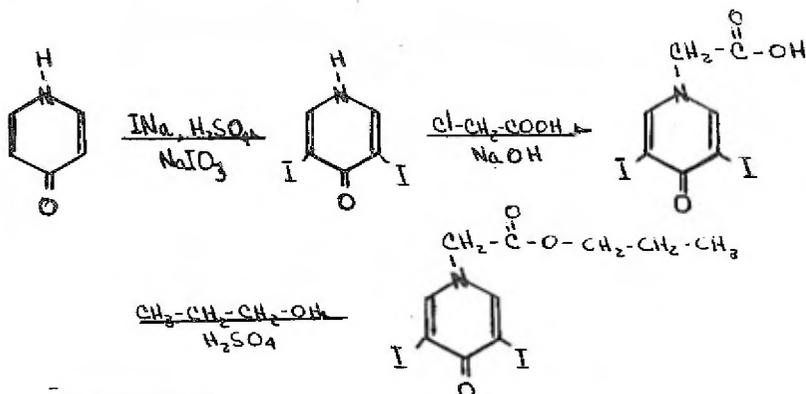
USOS: bronco grafía.

Porcentaje de yodo: 56.2 a 57.4

Preparación: La piridona (1) es yodada en solución acuosa por medio

de una mezcla de yoduro de sodio y yodato de sodio en presencia de ácido sulfúrico. La 3,5-diiodo-4-piridona se aísla y se condensa con ácido cloroacético para dar el ácido 3,5-diiodo-4-oxo-1(4H) piridinacético -- (II), que se esterifica con N propil alcohol.

Reacción:



Usos: Broncograffa.

Dosis: 300 a 500 mg. hasta un máximo de 9 gramos.

Broncograffa: La idea del uso de compuestos orgánicos yodados para visualizar la anatomía bronquial expuesta la primera vez -- por Walters, Bayne-Jones y Rowntree (46) en 1917 quienes efectuaron -- experimentos en perros administrándoles una mezcla de yodoformo y -- aceite de olivo. La broncograffa en humanos no llegó a ser práctica -- sino hasta 1922 cuando Sicard y Forestier (43) emplearon el aceite yoda -- do de semilla de adormedera (Lipiodol).

Dionosil Acuoso: Se distingue de otros medios de con -- traste en que es una suspensión de un éster íntimamente relacionado -- con el Yodopiracet. En este compuesto el yodo se encuentra en tal -- combinación orgánica que no hay posibilidades de encontrar yodo libre -- o yoduros inorgánicos que puedan ser capaces de provocar efectos inde -- seables como yodismo.

Este compuesto se introdujo según Wilson, Perilla y -- Hancett (47) en 1951, y según Joynt y Harnick (27) en febrero de 1952.

Se presenta como suspensión acuosa que es el 50% p/v de --

propilyodona adicionada de CMC sódica; contiene citrato de sodio como substancia reguladora del pH y alcohol benzílico como agente bacteriostático.

Dionosil oleoso, que es el 50% de propilyodona en aceite de *Arachis hipogaea* purificado.

Tomich y asociados (45) estudiaron la toxicidad del Dionosil acuoso y oleoso inyectándolo en la tráquea de conejos anestesiados; los conejos inyectados con suspensión acuosa, presentaron signos de irritación macroscópica en los pulmones; apareciendo normales los pulmones a las dos semanas. Los pulmones mostraban el mismo grado de irritación con propilyodoma oleosa y con el vehículo acuoso.

Vía oral: Administraron la propilyodona a dosis oral única de 18 g/kg de ratón, no observándose síntomas tóxicos inmediatos. -- El examen fluoroscópico reveló la vesícula radio-opaca y no se encontró el producto en el colon.

Intravenosa: Determinaron que la dosis letal media para ratón en 300 mg/kg, produciéndose la muerte provocada por oclusión de los vasos sanguíneos.

Subcutánea, Intramuscular e Intrapertitoneal: La inyección de propilyodona acuosa y oleosa en grandes dosis por estas rutas no produjeron signos de toxicidad sistémica. El medio de contraste no absorbido en el sitio de la inyección.

Estudio en el Metabolismo Animal: Para estudiar la velocidad de excreción y nivel serológico en conejos, se administró propilyodona acuosa por vía oral e intratraqueal y para facilitar los estudios de excreción, el compuesto se marcó con  $I^{131}$ , observándose que tanto en los conejos a los que se les administró el medio por vía oral como intratraqueal se recuperó un mínimo del 95% dentro de las 72 horas. En ningún momento dentro de las primeras 6 horas la concentración de yodo en sangre fue mayor del 0.01% expresado como propilyodona. Al final del experimento las heces, tracto, gastrointestinal y órganos mayores no -- eran radioactivos; sólo se hallaron trazas de yodo no radioactivo en el -- pulmón y tracto urinario de los animales inyectados por vía intratraqueal. Joynt y Harnick (27) determinaron la velocidad de excreción urinaria en conejos llevada a cabo con Dionosil marcado con  $I^{131}$  (oral e intratra--

queal) encontrando que se eliminaba un mínimo de 95% en 72 horas.

Estudio en el Metabolismo Humano: Se determinó la velocidad de excreción después de la broncografía, inyectando al paciente a través de la membrana cricotiroides y colectando la orina durante las siguientes 82 horas, obteniéndose el 50% del metabolito que contiene yodo en 72 horas; cuando el producto se administró por vía oral fue la velocidad de excreción similar a la obtenida anteriormente, ya que no pudieron detectarse yodo ni yoduros.

La evidencia experimental nos dice que la propilyodona es hidrolizada en el árbol bronquial y el anión orgánico resultante es excretado por vía renal. Ya que ni el yodo o yoduro pudieron ser detectados en la orina después de la administración oral o intratraqueal, según Tomich y asociados (45), puede ser posible la administración del material en personas sensibles al yodo sin riesgo de alguna reacción alérgica (45).

Holden estudió el comportamiento del Dionosil oleoso en el árbol bronquial y encontró que en los pacientes con respiración lenta se requerían menos de 30 segundos de iniciada la inyección para llenar el lóbulo inferior. Aún cuando la densidad fue el factor principal en el llenado del árbol bronquial, la inspiración forzada provocó que el medio se absorbiera periféricamente aún en contra de la fuerza de gravedad y nos dice que esta inspiración exagerada es la causa principal del llenado alveolar. Durante las observaciones en el vaciado del árbol bronquial se notó que el medio de contraste era removido, de la tráquea, del bronquio mayor y medio, con postura gravitacional y esta remoción era acelerada por la tos, la cual se encontró que juega una pequeña parte en la remoción del medio de contraste del bronquio más pequeño y bronquio liso. La velocidad de eliminación se aumentaba grandemente cuando se aumentaba la densidad. Este es el proceso empleado en la eliminación del medio de contraste Dionosil de los pulmones seguido por otros autores como Wilson y asociados (47),

El Dionosil es esencialmente una forma insoluble del Diodrast y por lo tanto carece de efectos irritantes propios de los compuestos solubles.

Se ha informado de las experiencias de algunos investigadores en el empleo de las preparaciones de Propilyodona, la cual se emplea casi exclusivamente en el campo de la Broncografía. En la revisión de la literatura de varios países, desde que este producto se empleó

no se encontraron informes de casos de muerte o de reacciones serias - (47).

Estudios comparativos: En un estudio hecho por Nelson - y colaboradores (34) inyectando el Dionosil en conejos, observaron efectos agudos que se caracterizaban por reacción de cuerpo extraño en los ductos alveolares, bronquiales y espacios alveolares que se encontraban llenos de edema fluido y leucocitos polimorfonucleares intra-alveolares, algunos de los cuales contenían material lipofídico en su citoplasma. -- Una semana después de la broncografía los fagocitos intralveolares eran principalmente macrófagos que se alineaban configurando un pequeño -- granuloma intralveolar. Hubo una ligera infiltración linfocítica generalizada engrosamiento de las paredes alveolares pero no hubo evidencia -- de fibrosis. Estos mismos autores estudian el efecto del Dionosil oleoso en humanos y encontraron reacciones similares a los de los animales sometidos a broncografías con este material.

Da Costa (11), empleando el Dionosil oleoso y acuoso, concluye que la delineación broncográfica de la anatomía periférica del árbol bronquial en la obstrucción crónica pulmonar, fue demostrada ampliamente con propilyodona oleosa, cosa que con propilyodona acuosa no se -- obtuvo.

El Dionosil oleoso es menos viscoso que el Dionosil acuoso por lo que es más fácilmente que ocurra el llenado alveolar pero el material desaparece rápidamente del alveolo (47).

La viscosidad y la tensión superficial más altas de la suspensión acuosa hacen de esta preparación un poco más difícil de inyectar se pero tiene menor incidencia de llenado alveolar y la tendencia del material a revestir las paredes del Bronquio. Wilson y colaboradores (47) consideran que la solución acuosa es preferible para uso general.

Joynt y Harnick (27) efectuaron una investigación comparativa con Dionosil, Dionosil oleoso y Lipiodol, encontrando en animales tratados con Lipiodol y Dionosil como respuesta una inflamación moderadamente aguda del pulmón al término de una semana y al final de 28 días -- los animales a los que se les inyectó Dionosil mostraron pulmones relativamente normales y uno de los animales tratados con Lipiodol mostró un granuloma típico de cuerpo extraño similar al encontrado por Felton en -- humanos. Los animales tratados con Dionosil oleoso mostraron pulmones relativamente normales y el resto mostraron reacción desfavorable -- al Yodo que aún siendo raro puede ser de consecuencias serias.

Se ha informado también de las ventajas y desventajas de la propilyodona sobre el aceite yodado.

Cummins y Silver (10) ponen como ventajas, comparando la propilyodona oleosa:

1. El Dionosil normalmente se elimina en cuatro días.
2. Por lo tanto no es necesario aplazar la operación mucho tiempo después de la broncografía.
3. El medio es menos viscoso y por lo tanto más fácilmente inyectable permitiendo el uso de una aguja intratraqueal de diámetro fino.
4. El bronquio tiende a ser resaltado teniendo como consecuencia un aumento en los detalles de la información.
5. El medio puede ser empleado en tuberculosis activa.

#### Desventajas:

1. No recomienda métodos de introducción por vía oral o nasal a menos que se aplique anestesia general.
2. Se pueden desarrollar reacciones colaterales ligeras.
3. Se requiere una técnica un poco más laboriosa que la empleada en el aceite yodado.
4. El medio es menos radiopaco que el aceite yodado.
5. Las broncografías por esta técnica preferentemente no se deben realizar en pacientes no hospitalizados.

Gombert y Hoffman (18), Wilson y Perrilla (47), así como otros autores (41) están de acuerdo en uno o varios puntos citados por Cummins y Silver (10).

Efectos Colaterales: Björk y Lodin (5), al estudiar los efectos del Dionosil oleoso en conejos sanos, opinan que presumiblemente las reacciones granulomatosas de cuerpo extraño encontradas, fueron debidas a la broncografía, observando aceite residual en los conejos después de 6 meses de haber sido inyectado el medio de contraste; observa

ron también engrosamiento de bronquios y paredes alveolares, el aceite se encontró presente en el alveolo y en algunos de los granulomas lo que sugiere que hubo llenado alveolar. Los efectos retardados del Dionosil oleoso registrados por Björk y Ludin (5) en conejos no han sido determinados en humanos.

Johnson y colaboradores (26) observaron que cuando el Dionosil oleoso era inyectado en conejos, a pesar de ser pocas las reacciones de granulomas, un gran porcentaje de reacciones inflamatorias persistieron durante 5 meses.

Holder y Cowdell (25) hicieron intentos por demostrar cualquier destrucción de tejido pero no lo lograron, concluyendo que el Dionosil oleoso es un medio de contraste adecuado y seguro para la broncografía.

Sin embargo Ransome (39) observó el efecto de la inyección de Dionosil dentro del tejido blando del cuello; esta inyección fue hecha accidentalmente, produciendo irritación, pudiendo causar edema considerable pero no parece producir ningún daño permanente. En este caso el edema del cuello fue tan marcado que se pensó seriamente en una traqueotomía; sin embargo se absorbió muy rápidamente.

Se ha encontrado que el Dionosil acuoso es más irritante -- que el oleoso (45, 47) y desaparece más rápidamente de los pulmones -- (47) eliminándose casi totalmente en 48 horas mientras que el Dionosil oleoso tarda de 2 a 4 días.

En 4 casos estudiados por Cummins y Silver (10) fueron retenidas pequeñas cantidades de aceite en muestras recolectadas días después de la broncografía y en muestras tomadas algunas semanas después, mientras que Holden y Crone en 8 casos examinados a los que hicieron Neumonectomía, 5 a 20 días después de la broncografía sólo observaron una simple fagocitosis.

Aún cuando Holden y Crone (24, 25) establecen que no ocurre el llenado alveolar con Dionosil, existen numerosos informes que -- afirman lo contrario aún cuando el llenado alveolar es siempre ligero y menor que el ocurrido con el aceite yodado.

Así Felson y Wilson (15) observaron flujo alveolar de intensidad menor que con Lipiodol.

Muchos autores informan de ligero llenado alveolar (1, 6, - 12, 15, 23, 28, 37, 38, 44, 47, 49).

La mayoría de los informes obtenidos con el uso de Dionosil están de acuerdo que el Dionosil es poco irritante, produce poco llenado alveolar, broncogramas de buena calidad, desaparece rápidamente de los pulmones, no produce yodismo ni otros efectos indeseables severos (4, 8, 9, 10, 13, 16, 17, 24, 25, 29, 32, 33, 37, 38, 41, 44, 47).

Se han informado reacciones ligeras, como reacciones febriles, tos la cual favorece el llenado alveolar y que se elimina con anestesia. Wilson y colaboradores (47) suspendieron un broncograma porque el paciente tosía mucho y cambiaron el medio de contraste empleado en lugar de Dionosil, al aceite yodado, sin ninguna otra complicación. Joynt y Harnick (27) informan de una serie de 900 broncogramas con Dionosil en los cuales se encontraron dos casos de broncoespasmo severo y reacciones febriles.

Las complicaciones encontradas por Mice y Manouchehr (35) consisten en tos ligera, reacción pirexial, dolor de cabeza, dolor de garganta, deficiencia respiratoria; sin embargo no los atribuye al medio de contraste sino a la técnica desarrollada.

A pesar de la gran cantidad de informes favorables al uso de Dionosil, Gudbjerg (20) en su descripción de Dionosil oleoso y acuoso establece que la introducción de estos medios de contraste no es ningún progreso y que ambos causan mayor irritación local que el aceite yodado siendo sus efectos de contraste inferiores.

Se ha visto que los agentes de contraste broncográficos pueden ser una fuente potencial de peligros (2).

Felton (14) mostró que el 26% de los pacientes con aceite yodado residual proporcionan evidencia histológica de granulomas focales o periferales de cuerpo extraño. En contraste con Cummins y Silver (10) que demostraron la presencia del aceite en el alveolo y paredes alveolares en 5 muestras patológicas sin observarse reacción granulomatosa alguna.

Norris y Staffer (37, 38) estudiaron 5 pacientes después de la administración de Dionosil acuoso y notaron únicamente una respuesta peribronquial celular consistente por la presencia de leucocitos, células plasmáticas y macrófagos.

Holden y Crone (24) informan de broncografías hechas en 14 pacientes tuberculosos y concluyen que este procedimiento con Dionosil es seguro. Wilson y asistentes (47) informan de una serie de 14 pacientes tuberculosos en los cuales, como ellos esperaban, las cavidades tuberculosas fracasaron al llenado.

Shaw y colaboradores (42) informan favorablemente del uso de Dionosil oleoso en la visualización de segmentos pulmonares enfermos con tuberculosis pulmonar.

El informe más extenso que se tiene al respecto es el presentado por McKechnie (31), el cual sometió a 111 pacientes tuberculosos a 114 exámenes broncográficos observando que el medio desaparecía del campo pulmonar en pocos días, estableciendo que las complicaciones graves fueron raras, aún cuando 67 pacientes mostraron pirexia, 8 mostraron bronquitis, colapso temporal de un lóbulo en un paciente y en otro diseminación del proceso tuberculoso. Holden (23), quien realizó exitosamente 240 broncogramas en pacientes tuberculosos y aconseja eliminar el medio de contraste tan pronto se haya terminado el examen (23).

La información broncográfica debe permitir una localización más precisa de las lesiones y debe disminuir el número de fracasos (31), debe permitir una mejor evaluación de los cambios bronquiostáticos que se encuentran presentes en más de la mitad de los pacientes tuberculosos (7), y debe dar una indicación de cuándo los cambios bronquiostáticos son de origen tuberculoso o no (19).

Muchos autores han modificado la preparación del agente de contraste o la técnica con el fin de obtener mejor información. De esta forma Bessler (3) empleó una substancia llamada propilyodona cilag suspensión que es idéntica al Dionosil pero cuyas partículas son más finas y homogéneas. Siendo un poco mayor su viscosidad permite un completo llenado del árbol bronquial sin ningún problema debido al llenado alveolar. Su efecto irritante sobre la mucosa es igual al del Dionosil o tal vez menor por su mayor viscosidad.

Johnson y Hawland (26) emplean el Dionosil oleoso en broncografía por aspiración en forma de aerosoles fracasando al tratar de re-vestir la mucosa por inhalación en animales sujetos a este procedimiento.

Diethelm, Rapp, Vita, Zeiller (12) investigan las posibilidades de una técnica de doble contraste para el estudio radiológico de la vesícula. Probando otros medios de contraste encontraron que el Dionosil acuoso y una preparación conocida como S617L (etil ipodato) eran las más adecuadas.

Powers y McGee (39) desarrollan un examen de contraste de la laringe y faringe empleando Lipiodol, Dionosil en suspensión acuosa y Dionosil en suspensión oleosa, obteniéndose un revestimiento uniforme con Dionosil de la estructura a estudiarse, pero el medio de elección fue el Dionosil oleoso por su distribución más uniforme y su rápida

remoción del aparato respiratorio.

Haidak, Caplan y Maloney (21) afirman que con el medio hidrosoluble Dionosil adecuadamente calentado, bien agitado e inyectado bajo control fluoroscópico se pueden obtener un alto grado de broncografía como rutina y dicen que con la adición de una inyección rápida de 150 a 200 ml. de aire en cada lado después de que todos los segmentos se han llenado con el medio de contraste se producen buenos mucosogramas.

## BIBLIOGRAFIA

1. - Adler, D.I. and Fainsinger, M.H. South African M. J., 26, 913, 1953.
2. - Bernstein, A., Brit. J. Radiol., 27, 97, 1954.
3. - Bessler, W., Fortsxchr. a. d. Geb. D. Röntgenstrahlen ver. m. Röntgenpraxis, 83, 553, 1955.
4. - Binns, T.B. Lancet 1, 163, 1954.
5. - Björk, L. and Lodin, H. Acta Radiol. 47, 177, 1957.
6. - Boren and Miller Am. Rev. Tuberc. 74, 178, 1956.
7. - Buckles, M.G., Potts, W.L., Davidson, H.B. and Neptune, W. B. Am. Rev. Tuberc. 64, 394, 1951.
8. - Conway, D.J. Brit. J. Radiol. 25, 229, 1953.
9. - Conway, D.J. Brit. J. Radiol. 25, 573, 1953.
10. - Cummins, C., and Silver, C.P. Brit. J. Radiol. 26, 435, 1953.
11. - Da Costa J. L. Am. Rev. Resp. Dis. 99, 955, 1969.
12. - Diethelm, L., Rapp, W.J., Vita, G. and Zeitler, E. Fortschr Röntgens, 100, 727, 1964.
13. - Don., C. Brit. J. Radiol. 25, 573, 1952.
14. - Felton, W.L., J. Thorac. Surg. 25, 530, 1953.
15. - Felson and Wilson; Citados por Wissof.
16. - Forgan, M.K.D. and Robertson, P.W. Lancet 1, 369, 1954.
17. - Gernez-Rieux, C. Bonte, G., and Mereau, J. J. Franc med et

- chir. thorac. 7, 254, 1953.
18. - Gombert, H. J. and Hoffmann, R. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgens. ver. m. Röntgenpraxis 83, 559, 1955.
  19. - Gordon, J. and Pratt, P. C. Am. Rev. Tuberc. 67, 29, 1953.
  20. - Gudbjerg, C. E. Acta Radiol. 42, 367, 1954.
  21. - Haidak, G. L., Caplan, B. and Maloney, W. H. J. Thorac. Surg. 34, 63, 1957.
  22. - Holden, W. S. Brit. J. Radiol. 30, 530, 1957.
  23. - Holden, W. S. and Crone, R. S. Brit. J. Radiol. 28, 100, 1955.
  24. - Holden, W. S. and Crone, R. S. Brit. J. Radiol. 26, 317, 1953.
  25. - Holden, W. S. and Cowdell, R. H. Acta Radiol. 49, 105, 1958.
  26. - Johnson, T. H. and Hawland, W. J. Am. J. Röntgenol and Rad. Therapy 104, 787, 1969.
  27. - Joynt, G. H. C. and Harnick, L. R. Surgery, Gynec. & Obstet. 104, 425, 1955.
  28. - MacKay, A. and Brodeur, P. L'Union Méd. Canada 82, 1, 1953.
  29. - Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 797, I, 24 ed. London, 1958.
  30. - Marchese, V., Klassen, K. P. and Curtis, G. M. Am. Rev. Tuberc. 66, 699, 1952.
  31. - McKechnie, J. K. Tubercle 34, 271, 1953.
  32. - McSwain, N., and Allan, G. W. Brit. J. Tuberc. 47, 216, 1953.
  33. - Merck Index, 18th Ed., 877, Merck & Co., Inc. Rahway, N. J., U. S. A., 1968.
  34. - Nelson, W. S., Christoforidis, A. J., Pratt, P. C. Am. J. Roentgenol and Rad. Therapy 92, 595, 1964.
  35. - Mice, C. M. and Manouchehr, A. Radiology 66,



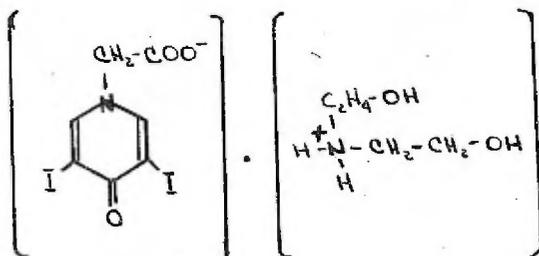
36. - Norris, C. M. and Attauffer, H. M. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 60, 802, 1951.
37. - Norris, C. M. and Attauffer, H. M. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 63, 520, 1954.
38. - Powers, W. E., McGee, H. H. and Seaman, W. B. Radiology 68, 169, 1957.
39. - Ransome, J. J. of Laryngology and Otology 78, 220, 1964.
40. - Remington's Pharmaceutical Science, 1369.
41. - Rendle-Short, J. Brit. M. J. 1, 259, 1953.
42. - Shaw, K. M., Collins, D. M. and MacNamara, Am. Rev. Tuberc. 70, 274, 1958.
43. - Sicard, J. A. and Forestier, J. Bull. et. mém. Soc. méd. d. hop. de Paris. 46, 463, 1922.
44. - Tetewsky, H. and Lasser, H. C. N. Y. J. Med. 56, 1646, 1956.
45. - Tomich, E. G., Basil, B., and Davis, B. Brit. J. Pharm. & Chemotherapy 8, 166, 1953.
46. - Waters, C. A., Bayne-Jones, S., Rowntree, L. G. Arch. Int. Wrd. 19, 538, 1917.
47. - Wilson, J. K. V., Perilla, R. and Hanchett, R. B. per Abst. World Med. 20, 326, 1956.
48. - Wissof, P. C. and Felson, B. J. Thorac. Surg. 29, 435, 1955.

YODOPIRACET

## YODOPIRACET

Nombres: Acido 3,5-diiodo-4-oxo-1- (4H) Pridino Acético, Sal Dietanol Amina del ácido 3,5-diiodo-4-Pridona N-acético.

Fórmula Desarrollada:



Fórmula condensada:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_5$

Solubilidad: Polvo inodoro se descompone entre 155-157°C, solubilidad cerca de 36% en agua, 12% en Metanol, mucho menos soluble en Metanol congelado, prácticamente insoluble en éter, Cloroformo.

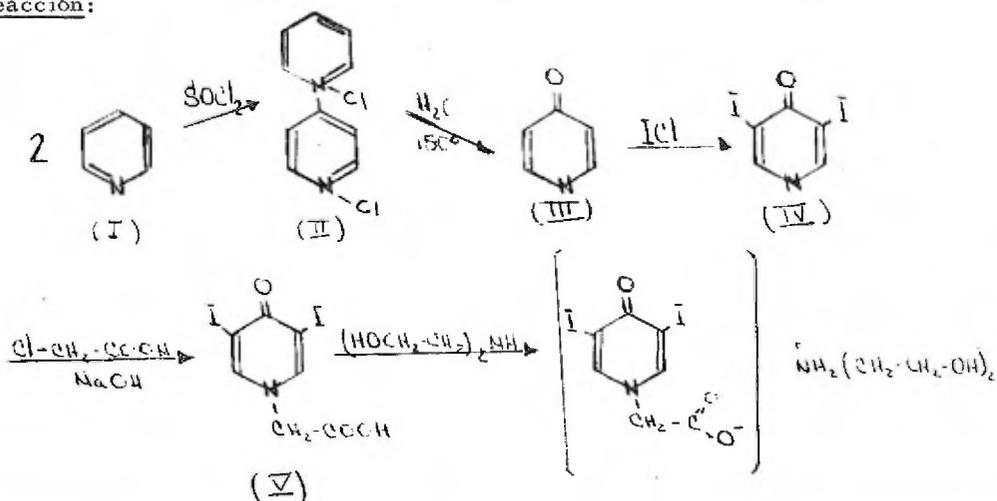
Aspecto: Polvo inodoro, se descompone entre 155 y 157°C, va de 5 a 8 dependiendo de la concentración. El pH de las soluciones acuosas.

Preparación: Se hacen reaccionar dos moléculas de Pridina (I) con -- Cloruro de Tionilo a temperatura ambiente durante algunos días produciendo el Clorhidrato de N-cloruro piridil Piridinium (II) que es hidrolisado a 4-piridona (III) por calentamiento a 150°C en agua.

La yodación se lleva a cabo empleando monocloruro de -

yodo o una mezcla ácida de Yoduro de Sodio y Yodato de Sodio para formar la Diyodo Piridona (IV) que en medio alcalino reacciona con el ácido Monocloro Acético para darnos el compuesto 3, 5-Diyodo-4-Piridona-N-Acético (V), y el Yodo Piracet se forma por neutralización de (V) en solución acuosa con Dietanol Amina.

Reacción:



Preparaciones Comerciales:

- |                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| a) Diodona      | k) Per Radiografol |
| b) Diodrast     | l) Pielosil        |
| c) Diotrast     | m) Pilumbrin       |
| d) Iopiracit    | n) Umbradil        |
| e) Neo-Metiodal | ñ) Uriodona        |
| f) Neo-Skiodan  | o) Vasiodona       |
| g) Neo-tenbril  | p) Xumbradi        |
| h) Nosidrast    | q) Yoduron B       |
| i) Nosilan      | r) 3203 R. P.      |
| j) Per Abrodil  |                    |

LD<sub>50</sub>: La dosis letal media en perros es de 2 gramos por Kg. de peso corporal.

Page, Somers y Fielding (75) muestran que la LD<sub>50</sub> determinada en ratas es más bajo cuando el Diodrast se encuentra compuesto en una solución que cuando se haya solo.

Forestier y Leroux (37, 38) introdujeron la broncografía al diagnóstico útil y realizable en la investigación de enfermedades del pecho empleando aceite yodado. Estos medios poseen buenas propiedades de contraste, los efectos irritantes sobre el bronquio son mínimos (13) y cualquier cambio alveolar que ocurra probablemente no difiera a los obtenidos cuando se utilizan solución salina fisiológica en el bronquio, siendo sus efectos tóxicos no graves y raramente fatales. Los aceites yodados usualmente dan buena delineación del bronquio, pero ocasionalmente provoca llenado alveolar, atribuyendo esta propiedad indeseable a su baja viscosidad, se pensó que enfriando el medio de contraste antes de usarse, se eliminaría este problema, pero se vió que sólo lo disminuye y que en algunos casos era necesario agregar agentes espesantes como Sulfanilamida (18) con ventajas aparentes. La persistencia del medio representa la mayor desventaja en el uso del Aceite Yodado, ya que puede provocar una difícil interpretación de radiogramas subsecuentes además de poder predisponer a un colapso pulmonar post-operatorio (9) además de las reacciones de cuerpo extraño. Para muchos esto puede ser evitado por una tos favorable y posturando inmediatamente después de la broncografía.

La opinión de algunos autores es que de acuerdo con estas desventajas se debe preferir un medio de contraste soluble en agua (67, -68).

Umbradil - B: En este caso el material radioopaco es el ácido 3, 5, Diyodo-4-Piridona - N-Acético (Umbradil) hecho soluble por la adición de Dietanolamina. Si éste se coloca en solución acuosa con adición de Carboximetil celulosa (CMC) y Lidocaína al 0.5%, el compuesto resultante será el Umbradil viscoso B. el medio asemeja la gelatina fundida incolora y se vierte con dificultad pero puede ser expulsado fácilmente de una jeringa normal de 20 ml. Aún cuando la viscosidad es marcada la tensión superficial es baja lo que favorece su extensión a las extremidades del árbol bronquial obteniéndose una delineación sin llenado alveolar (55).

En la producción de medios de contraste radiográficos para ser usados principalmente en Ginecología, se han descrito varios tipos de preparaciones viscosas solubles en agua, Titus y Colaboradores (93, -94) añadieron 20% de Acacia a una solución de Abrodil al 40%. Rubin (86) sugirió una preparación similar llamada Visko-Rayopake, consistiendo de una solución de la sal dietanol amina del ácido 2, 4-Dioxo-3-Yodo-6-metil-tetrahidropiridina-1-acético en una solución al 67%, a la cual

se le agregó el 3% de alcohol polivinílico. Esta preparación ha sido descrita en la Literatura Americana y hasta 1948 no existía en el mercado. - Brodny y Robins (12) la usaron en Uretrocistografía, Norment (71) Montgomery, y Lang (66) la usaron en Histerosalpingografía. Por algunos años Morales y Heiwinkel (67) probaron con diferentes medios de contraste con el fin de obtener una preparación de alta viscosidad y que fuera soluble en agua emplearon como medio de contraste el umbradil aumentando su viscosidad con productos naturales, tales como Pectina, Acacia -- Dextrina y otros que fueron inadecuados al considerarlas grandes concentraciones necesarias para obtener una viscosidad adecuada considerando -- su incompatibilidad con el medio de contraste.

Schinz y colaboradores, emplearon también Pectina, Goma -- arábica, Goma de Tragacanto, Polietilenglicol, Alcohol Polivinílico con el fin de obtener un contraste Urográfico satisfactorio pero fracasaron.

Es cierto que los Alginatos producen buena viscosidad a -- bajas concentraciones como el Alcohol Polivinílico, pero producen un alto -- grado de irritación que lo hace inadecuado (55). La preparación encontrada por Morales y Heiwinkel (67) que llenaba todos estos requisitos fue la -- preparada con Carboximetil celulosa. Su sal sódica es fácilmente solu-- ble en agua y a concentraciones tan bajas como 1-3% forma soluciones al-- tamente viscosas que son completamente claras e incoloras, durante el al-- macenamiento no se gelatiniza.

Más tarde se desarrolló un medio similar en Suiza conocido -- como Yoduron B (que es el ácido 3, 5 - Diyodo Piridona-4-N-acético) di-- suelto en el éter ácido de Glicol Celulosa, su densidad específica es 1.29 -- C. P. S., es estable y rápidamente absorbida. Fue descrito en 1948 por -- Fischer (33) y Fischer y Muley (33) que demostraron su cualidad como -- medio de contraste.

Diodona: Es una solución estéril de la sal Dietanolamina -- del ácido 1, 4-Dihidro-3, 5-Diyodo-4-Oxopirido - 1- Yl- Acético, es un lí-- quido incoloro o de color Pajizo con un pH de 6 a 8, no debe ser introduci-- do al tracto en contacto con algún metal. Es esterilizado por filtración o -- por distribución dentro de ampulas selladas, calentadas en autoclave y --- guardados en recipientes estériles, a temperatura ambiente, protegidos -- por la luz. Cualquier sólido que se separe de la solución debe ser redi-- suelto por calentamiento antes de emplearse (64).

Alteraciones provocadas por las diferentes preparaciones de Yodopiracet: Como la preparación principal de Yodopiracet contiene -- Carboximetil celulosa, aquí se describirán algunos efectos de la misma.

Brown y Houghton, (14) y Werle (102), administraron CMC a perros y ratas, el examen Post-Mortem de los órganos vitales mostraron ser normales y no haber sufrido alteración alguna. Hueper (48, 51) estudió los efectos de la Metil celulosa cuando era administrada por vía endovenosa en animales de experimentación y en un lapso prolongado, la autopsia de estos animales reveló evidencia de retención de Metil celulosa en todo el sistema retículo endoteleal del hígado y bazo y en las células endoteliales del glomérulo renal. Estudios clínicos y experimentales indicaron que estos depósitos macromoleculares eran lentamente removidos a menos que fueran tan grandes que interfirieran con la actividad vital del órgano afectado (8), tal remoción se efectúa a través de las riones y existe indicación de que la mucosa bronquial e intestinal puede tomar parte en dicho proceso (7). La Metil celulosa ha sido administrada por vía oral a hombres y animales sin ningún efecto tóxico (7). Los cambios macroscópicos encontrados por Heellström y Holmgren (45) fueron evidentes y todas las alteraciones macroscópicas desaparecieron en una semana.

Cambios en el pulmón: Heellström y Holmgren (45) afirmaron que después de la inyección, el lóbulo pulmonar disminuía su contenido de aire y que el parénquima se empapaba de fluido viscoso y se enriquecía de sangre, estos cambios no mostraron regresión sino hasta después de 24 horas presentando un cuadro completamente normal después de 1 ó 2 semanas, mientras que la administración de Umbradil producía cambios más o menos extensos con secreción más copiosa que en muchos casos implicaba los dos pulmones presentándose un cuadro normal después de 1 a 2 semanas. Estos cambios fueron observados tanto en ratas blancas como en conejos. De todos los cambios macroscópicos y microscópicos observados por estos autores, concluyen que las muertes provocadas no fueron debidas a la administración de Carboximetil celulosa sino que se encontraban relacionadas a la cantidad de medio inyectado ya que ningún animal murió después de la administración de carboximetil celulosa. Esto probablemente es debido al hecho de que el medio de contraste produce una irritación más marcada sobre la membrana mucosa que la carboximetil celulosa.

La secreción más copiosa en el caso que se emplee Umbradil viscoso y Umbradil provoca una refluja y reaspiración con sofocación, la Carboximetil celulosa no parece tener el mismo efecto irritante sobre la membrana mucosa y debido a su alta viscosidad no refluye tanto (45).

Peck, Neerken y Salzman (76) en estudios hechos sobre cobayos a los que inyectaron el material de contraste (Diodrast) por vía intratraqueal y que fueron sacrificados a intervalos progresivos para es-

tudio de autopsia, no encontraron más anomalías que algunas pequeñas áreas focales de atelectasia en un animal ocasional, no observándose alteraciones microscópicas significantes y en los estudios hechos en un grupo de perros a los que se les administró el material por la misma vía y por un período prolongado, los exámenes Post-Mortem mostraron una incidencia de bronconeumonía los autores explican este suceso no en base a la mezcla Diodrast - Metil celulosa sino al método, ya que el uso de Nembutal como anestésico con sus subsecuentes inhibiciones prolongadas de reflejo, puede ser una causa precipitante de la bronconeumonía. En base a esto repitieron el examen en diez perros y en lugar de Nembutal administraron Pentotal sódico, como anestésico, obteniendo de esta forma resultados más satisfactorios aún cuando se presentó bronconeumonía evidente en dos de los perros.

Hentel, Cohen y Brandenstein (47), estudiaron el efecto del Yoduron B en el tejido pulmonar de cobayos y concluyeron que no provocan daños permanentes en el tejido, observando reacciones inflamatorias en pulmones y riñones de los animales de prueba desapareciendo en un lapso corto. Al emplear posteriormente Yoduron B en broncografía observaron que la mayoría de los pacientes mostraron cambios en la función hepática y renal siendo estas siempre ligeras.

Feofilov y Mukin (31) emplean para broncografía una mezcla de Diodona y gelatina la cual proporcionó una viscosidad satisfactoria al medio de contraste y lo hizo menos irritantes a la mucosa bronquial. También inhibe la reabsorción de la Diodona a través de la membrana mucosa, informan de un notable éxito con esta preparación y afirman que se elimina completamente de 5 a 10 horas después de administrado el medio de contraste.

Zollinger (105) informa que después de la broncografía con Yoduron B es frecuente encontrar una reacción granulomatosa que puede provocar la oclusión bronquial.

Taylor y Bobrowitz (91) emplearon una solución de Diodrast para estudios broncográficos pero encontraron que debido a su baja viscosidad provocaba un llenado alveolar muy marcado con la resultante visualización inadecuada del árbol bronquial.

Niknejad y colaboradores (70) emplearon un nuevo compuesto derivado del Yodo piracet conocido como Xumbradil B obteniendo buenos resultados sin efectos colaterales indeseables que puedan ser atribuidos al medio de contraste empleado.

Ibers, y Vieten (53) emplearon Perabrodil N en una solu-

ción al 60% y hacen notar que no hubo activación del proceso tuberculoso pre-existente ni dispersión broncogénica o hematogénica de la infección.

Morales y Heiwinkael (67) recomiendan el uso de este medio de contraste hidrosoluble, Hellström y Holmgren (45) también lo recomiendan y afirman que los cambios provocados por este medio son de la misma naturaleza que los provocados por la introducción de solución salina fisiológica. Brandestein (11) empleó Yoduron B de este medio de contraste obteniendo broncogramas de buena calidad. A juicio de Katz (57) los broncogramas de Brandestein no deben ser considerados como satisfactorio opinando de la misma manera respecto a los broncogramas obtenidos por Morales, afirmando que a pesar del entusiasmo de dicho autor debe darse cuenta que dichos broncogramas son muy limitados.

Poppe y Odegaard (79) estuvieron satisfechos por el resultado obtenido con el medio hidrosoluble pero de cualquier manera ellos comentan que es más irritante que el medio oleoso siendo necesario una anestesia más extensa y tediosa y que la broncografía se realiza en un tiempo mayor y que solamente puede ser unilateral.

Fischer (33,-36) se declara entusiasta por este compuesto, teniendo como base los resultados obtenidos por él mismo en animales de experimentación y estudios comparativos hechos con otros medios de contraste. Salzman, Peck, Neerken (76) encontraron como medio de contraste ideal para la broncografía el material compuesto por Metilcelulosa y Diodrast (62).

Sin embargo existen autores que se pronuncian en contra del uso de esta preparación así Katz y colaboradores a pesar de los resultados obtenidos aconsejan que no se tomen como una condenación del medio de contraste y afirma que puede ser útil en casos selectos en los cuales la Broncografía es necesaria y la retención del medio de contraste en el pulmón es especialmente indeseable. Según Jones (55) el material radio opaco carece de las propiedades requeridas más importantes ya que no es fácilmente tolerado por el paciente, informando que en ocasiones tuvo que abandonar el examen, siendo imposible la conclusión del estudio por la tremenda irritación provocada y que causó tos tan severa que no permitía la obtención de broncogramas con valor diagnóstico. La opinión de Katz (57) respecto al trabajo de Jones nos dice que no empleó la premedicación adecuada. Para eliminar dicha tos existen varias técnicas una de ellas es la de Delie y Soudart (24) quienes emplean morfina y atropina mientras que Atwell y Pedersen (4) usan la atropina codeína y nembutal.

Otra técnica de premedicación sería el empleo de anestésicos

co local a dosis mayores. Baranger (6) emplea el doble de la dosis --- acostumbrada y Morales (68) combina ambas técnicas.

Baranger (6) se atreve a afirmar que él no empleará el medio de contraste en el joven o paciente disneico y considera recomendable tener oxígeno disponible cuando sea empleado y que es injustificable la administración de dosis grandes de anestésico en pacientes que puedan sucumbir en su propia enfermedad o lesión.

Los autores anteriormente citados sólo son parte de una -- gran lista de informes hechos acerca del Yodopiracet.

Vischer (96) investigador suizo, afirma que la broncografía realizada con Yoduron B puede producir los mismos cambios histológicos que el Lipiodol.

De su trabajo Hellström y Hollgren (45) concluyeron que -- los cambios observados por la administración del medio de contraste son ciertamente profundos ya que en algunos casos el mecanismo alveolar se altera completamente. La investigación ha demostrado que dichos cambios desaparecen gradualmente. El aumento de contenido sanguíneo y -- la reacción leucocítica parecen normalizarse primero mientras que los -- otros cambios desaparecen mucho más lentamente. Juzgando por las -- preparaciones los fagocitos alveolares son probablemente las últimas células que se normalizan. Por lo tanto los cambios producidos por la -- inyección son de naturaleza reversible.

Aceptan que a principio el medio de contraste tiene un efecto dañino sobre las funciones y afirman que cuando el contenido alveolar ha sido absorbido, el órgano funciona satisfactoriamente, los cambios -- pulmonares son de tal naturaleza que pueden producir una disminución -- de las funciones.

Pope y Odegaard (79) concluyen que los broncogramas -- obtenidos con este compuesto pueden ser de buena calidad, que tiene la ventaja de adherirse mejor que el aceite a la mucosa bronquial, que el -- aceite además de mezclarse fácilmente con las secreciones bronquiales. Pero su mayor ventaja estriba en la rapidez de eliminación, permitiendo así la cirugía inmediata sin peligro de complicaciones post-operatorias -- provocadas por los residuos de aceite. Según Jones los efectos tóxicos del Yodopiracet son raros y los atribuye a la hipersensibilidad individual contraindicándolo en infecciones respiratorias y en deficiencias o daños -- renales ya que se excreta por dicho órgano.

Urografía: En 1939, Winthrop Chemical Company Inc., -

estableció que probablemente a esa fecha se habían realizado 5 millones de Urogramas intravenosos y posteriormente muchos millones de pacientes más tal vez se hayan sometido a este procedimiento.

En un estudio comparativo hecho por Inman (54) en 1952 -- empleando Yodoxil y Diodrast para urogramas intravenosos, afirmaron que la calidad radiográfica de ambos es similar e informó de reacciones debidas a la sensibilidad y reacciones de irritación como venopasmo tanto para el Diodrast como para el Yodoxil siendo más frecuente en este -- último. Debido al venopasmo asociado con alguna reacción del endotelio vascular se producen condiciones ideales para provocar una trombosis -- venosa y afirma que la Diodona produjo un número despreciable de reacciones atribuidas al poder irritante de la solución.

En 1942 Pendergrass (77) informó de una serie de - - - - 661,800 urogramas intravenosos recopilados en su país en los que encontró 10 muertes resultantes de la reacción inmediata del paciente al medio de contraste, de ellas cinco pacientes presentaron un cuadro de sensibilidad típico y 16 más por causas diversas.

Al revisar Inman las muertes informadas por Pendergrass y asociados supone que los 16 desenlaces fatales posteriores fueron debidas presumiblemente a una patología renal pre-existente por lo que no -- se pueden clasificar estas muertes como debidas a alguna propiedad indeseable de la Diodona, ésto hace pensar que las 10 muertes inmediatas fueron consideradas por este autor como provocadas por la Diodona.

En 1947, Aleya y Haines (2) informaron que de 18,000 -- urogramas intravenosos encontraron una muerte atribuida a sensibilidad --, siendo parecida a las muertes informadas por Goldburgh y Baer -- (42), Crane (20) y Dolan (27). En este caso el paciente nunca había -- tenido reacciones alérgicas ni reacciones de sensibilidad a fármaco alguno.

En 1936 Cumming y Chittenden (23) enlistan nueve muertes que fueron, debidas al medio de contraste usado en Urograffa excretora de las cuales una o tal vez dos pueden no ser atribuibles a la solución -- inyectada.

En este tipo de investigaciones el problema es ver si los -- resultados son comparables con algunas otras series de pacientes, - - - Inman (54) compara sus resultados con las figuras obtenidas por Olsson (72) encontrándolas muy parecidas, determina que no hay alteración significativa en los efectos colaterales después del uso de atropina o Fenobarbitona y concluye que las reacciones provocadas son debidas a las -- propiedades inherentes del material inyectado y no a la estimulación del vago.

También califica el valor de las preparaciones antihistamínicas. Olsson (72) por un lado declara una reducción significativa en la incidencia de efectos indeseables tales como náusea, vómitos, tos, etc. — con la administración de antihistamínicos y establece que de cualquier manera, aunque sólo ocasionalmente, se siguieron observando reacciones alérgicas. Mientras que Crepsea, Allanson y de Lambre (21) prueban que la administración oral de dos antihistamínicos diferentes antes de la inyección de Diodrast provocaron en general un mayor número de reacciones que en el grupo control. Las figuras obtenidas por Inman (53) después de la administración simultánea de Diodona y Atropina muestra una reducción substancial de los efectos colaterales tales como vómitos, palidez, languidez, etc. Fabricius (30) concluye que el número de efectos colaterales no disminuye en forma significativa aún cuando sean menores en intensidad. Ejnar (29) empleando Benadryl (Difehidramina) junto — con la inyección de Diodona para Urograffa, concluye que es indicado en pacientes que hayan presentado cuadros de alergia durante la inyección — de algún medio de contraste en alguna urograffa anterior.

Gulotta y LeavenBrook (44) informan de una muerte 48 horas después de la Urograffa, con todos los síntomas típicos de un cuadro anafiláctico.

Olsson y Löfgren (73) recomiendan la inyección de Diodona con adición de Hialuronidasa en casos donde la ruta intravenosa es imposible de seguir y se hace necesaria la inyección subcutánea o intramuscular.

Pielograffia: Klami (60) emplea una mezcla de Diodona y Peróxido de hidrógeno en solución salina para Pielografía retrógrada con el objeto de determinar procesos ulcerativos de la pelvis renal y calices. Según Naterman y Robins (69) las reacciones sistémicas después de la administración intravenosa de Diodrast para Pielografía excretora son frecuentemente inquietantes y ocasionalmente serias, muchas de las cuales pueden sugerir reacciones alérgicas.

Según Pendergrass (77) antes que él nadie había informado muerte alguna después de estudios pielográficos, con otros medios de contraste.

La muerte informada por Samuel Simón (89) fue un paciente que tenía contusión costal y se sospechaba de lesión renal, al cual se le ordenó un pielograma intravenoso presentando un cuadro típico de alergia.

Reacciones de sensibilidad debidas al yodo: En vista del —

uso tan extenso y difuso de materiales radiopacos en Urograffa excretora, no es sorprendente que se informen numerosos efectos tóxicos en el uso de dichos productos; náusea, vómito, choque, urticaria, rinitis, edema de la glotis y varias otras manifestaciones de hipersensibilidad (42). --- Las reacciones fatales debidas al uso de Diodrast por vía intravenosa de cualquier forma han sido por demás raras cuando se considera que se han aplicado millones de estas inyecciones (26).

Goldburgh y Baer (42) creen que un paciente que murió después de la administración intravenosa de Diodrast, sufrió una reacción -- anafiláctica, ya sea porque la primera inyección de Diodrast aplicada 9 días antes al estudio, actuó como dosis sensibilizante siendo ésto lo más probable aún cuando los autores no están seguros de ello. En uno de los casos en los que se realizó la autopsia se observó un caso típico de reacción anafiláctica.

Otros autores informan de reacciones fatales atribuibles a sensibilidad al Yodo, algunos de los cuales ya fueron mencionados anteriormente y son: Samuel Simón (89), Cumming y Chittenden (23), -- Crane (20), Dolan (27), Pendergrass y asociados (77), Ulland (95), -- Fischermann y Ostenfeld (32), Schubert (88), Alyea y Haines (2). Es interesante hacer notar que las reacciones fatales ocurrieron en estudios en los que el medio de contraste fue inyectado por vía intravenosa.

La información obtenida por Dolan (27) después de la muerte de un paciente, le hizo saber que dicho paciente había sufrido durante 20 años ataques intermitentes de asma, revelando la autopsia que había sufrido reacción alérgica o anafiláctica, este hecho fue informado por primera vez a los que empleaban este medio exortándolos a que concluyan en su literatura el hecho de que el asma o sensibilidad al Yodo es una contra indicación al uso de Diodrast por vía intravenosa, ya que Dolan (27) no encontró en la literatura quien lo previniera contra el asma o alergia a dicho material como una contra indicación al uso de estos productos.

Con el fin de evitar reacciones fatales debidas a la sensibilidad o bien las molestias de una reacción alérgica se diseñaron varios métodos para saber qué pacientes pueden presentar este tipo de reacciones. Así Dolan (27) habla de un examen oral en el que la agente de contraste se coloca debajo de la lengua del paciente. A los 10 minutos el material se deglutió y a los 30 minutos se sabría de cualquier reacción alérgica. Una reacción positiva a esta prueba se caracteriza por la sensación de entumecimiento de labios, sensación peculiar en la lengua, sintiéndose ésta gruesa y entumecida y finalmente esta sensación se percibe en toda la boca. La reacción de sensibilidad según la prueba de Dolan se produce hasta pasada una hora.

Archer y Harris (5) recomiendan una prueba ocular en la cual el agente de contraste se deposita en la conjuntiva del ojo (una gota). Después de una y medio a tres y medio horas se examinan ambos ojos. -- Si la reacción es positiva se producirá inflamación, enrojecimiento e irritación de la conjuntiva.

Una tercera prueba o método intradérmico ha sido reportada por Naterman y Robins (69) que consiste en una inyección de 0.050 ml. de Diodrast, no diluido inyectado dentro de la piel del antebrazo, -- usando una solución salina como inyección de control midiéndose el diámetro del Eritema y de la rueda después de 10 a 15 minutos. Una cuarta -- prueba que es una derivación de la anterior fue hecha por Alyea y Haines (2) y que consiste en la inyección de 0.1 ml. de Diodrast por vía intradérmica en el antebrazo y la inyección de una solución control a 15 cms. de la anterior por debajo del brazo, los resultados se observan de 5 a 10 minutos después, combinando con ésto la administración intravenosa y lenta del material de contraste teniéndose que esperar 3 minutos, si dentro de los cuales no ocurre reacción alguna se procede a la administración del medio de contraste.

Peck y colaboradores (76) no informan de reacciones alérgicas en el uso de este medio de contraste ya que previo a su empleo llevaron a cabo la prueba de sensibilidad cutánea no inyectándose a pacientes con reacción cutánea positiva.

Aún cuando Wagner (99) afirma que las reacciones son dependientes de la cantidad de compuesto inyectado, en la actualidad no se llevan a cabo estas pruebas de sensibilidad. El medio es inyectado lentamente y para prevenir cualquier reacción alérgica se inyecta epinefrina y se toman todas las precauciones posibles en espera de la reacción. Se debe tener siempre a la mano oxígeno y suspender la inyección del medio opaco cuando se haga aparente el primer síntoma de sensibilidad. Se dice que en el caso de hipertiroidismo la Urograffa se encuentra contraindicada, Inman (54) no está de acuerdo con ello ya que afirma que el Yodo en el compuesto es farmacológicamente inactivo.

Cardiografía: Robb y Steinberg (81 - 84) han informado de 500 inyecciones rápidas para la visualización de las cavidades del corazón y venas pulmonares sin reacciones severas.

Colangiografía: Hughes y Kernutt (52) realizaron 50 Colangiografías trans-operatorias exitosamente, las cuales consistían en la apertura del abdomen e inyección de Diodona en el colédoco. Este método sirve para la determinación de cálculos biliares observados en caso de llenado defectuoso.

Linfograffa: Kinmonth (58) empleó Diodona en Linfograffa describiendo un método radiológico del estudio del sistema linfático en seres vivientes, sin comunicar los efectos deseables, indeseables, ni colaterales.

Uretrocistograffa: Después de la investigación efectuada con Umbradil B en animales de experimentación, Morales y Heiwinkel (67) informaron de una Uretrocistograffa bajo control fluoroscópico en donde el medio contenía 4% de carboximetil celulosa y viscosidad equivalente a 5 000 cps, sin informar de dolor o incomodidad, visualizándose la Uretra y apareciendo a menudo los finos canales de la próstata, pero fracasaron al tratar de visualizar la vejiga ya que debido a su alta viscosidad el medio no lo podía alcanzar.

Histerosalpinograffa: Weatherall (101) hace un estudio comparativo con Uroselectan B, Hippuran, y Perabrodil siendo los resultados favorables para el Perabrodil como el mejor para uso clínico.

Ziperman, Hughes y Stenmarker (104) con el objeto de reducir las muertes en animales debidas a la toxicidad del yodopiracet, administraron barbitúricos, obteniendo una reducción de mortalidad estadísticamente demostrable.

Flebograffa y Arteriograffa: DuBoulay y Green (28) emplean Diodona en una solución al 70% inyectándola en la vena o vaso yeyunal, informando casos de trombosis con angostamiento del lumen y que no debe confundirse con la tendencia de la Diodona a correr a lo largo de la vena Porta.

Se han informado casos de trombosis arterial y venosa provocado por el uso del Yodopiracet, en las Literaturas Americana y de otras naciones (15).

Empleando Yodopiracet e inyectándolo en perros y humanos por vía carotidea y translumbar respectivamente en un estudio aortográfico retrógrado y comparando su efecto con otros medios de contraste tales como Yodoxil, Torotrast, y Yoduro de Sodio encontraron que había mayores cambios vasomotores con Diodrast, pero sin embargo de menor intensidad observando que después de la inyección se presentaba una fase hipotensiva con bradicardia, este mismo cuadro se informó que ocurría en mayor grado en perros después de la aplicación intravenosa (43), de donde Gordon concluye que dosis grandes por vía intravenosa en perros provocan efectos profundos que terminen con la muerte. Han

informado de casos de trombosis arterial como resultado de la inyección de Yodopiracet a altas concentraciones (16) y (40).

Se han informado reacciones convulsivas al inyectar soluciones concentradas (16, 25, 40, 41 y 46), estando de acuerdo Deterling (25) con Broman (16) en que la concentración no debe exceder del 50%. Mientras que la investigación hecha por Tindall y asociados (92) en arteriografía cerebral, revelan efectos tóxicos caracterizados por convulsión ligera, leves lesiones anatómicas, y alteraciones neurológicas reconocibles. Estas reacciones se presentan cuando se emplea la vía intraortica en perros.

Kaplan y Walker (56) realizaron 500 angiografías administrando el medio por punción de la arteria carótida, haciéndose necesaria la intervención quirúrgica para administrar dicho medio de contraste en un niño.

Las reacciones, no fatales, que se presentaron, fueron disturbios motores o sensoriales, convulsiones, disturbios visuales que en la mayoría de los casos son temporales y que pueden ser: Escatoma, ceguera bilateral, agudeza visual aún cuando persista la agnosia visual. Las complicaciones generales o sistémicas incluyen fiebre ligera, urticaria, hematomas. Estos autores piensan que las muertes provocadas en pacientes con tumores cerebrales son debidas al edema provocado por la Diodona, resultando herniación en el cerebro. Afirman que en caso de deficiencia vascular cerebral puede ocurrir trombosis y hemorragias y dicen que el sexo, raza y edad parecen no influir en la incidencia de estas complicaciones pero se presentan más frecuentemente en pacientes mayores de 50 años.

En trabajos hechos por otros autores se ha visto que los diferentes medios de contraste derivados del Yodopiracet se han tratado de emplear en Angiografía cerebral y son capaces de producir daño en los vasos cerebrales de animales de laboratorio (78) (90). Según Frances-Vastine (39) los daños se manifiestan como: desorden en la permeabilidad de los vasos cerebrales, edema, estasis, puntos hemorrágicos. Se observó también que la incidencia y el grado de severidad de la lesión vascular varía con la concentración del medio empleado y el tiempo de aplicación.

Smith y asociados (90) encontraron que el 70% en concentración de Diodona en una solución empleada, usualmente destruye la barrera hematoencefálica pudiendo estar acompañada de convulsiones y depresión de la respiración, de la presión sanguínea y del pulso. Encontraron que con una preparación de Diodona al 35% se reducen bastante estos efectos. El daño no persiste más de 3 horas y correlacionan bien los in-

formes de hemiplegia transitoria hechos por otros autores después de Angiografía cerebral.

Petit - Dutuailis y colaboradores (78) determinan los casos en los que la Angiografía cerebral con Diodona y por punción en la carótida se encuentra contra indicada: Deficiencia de la arteria coronaria, hipertensión maligna, arterioesclerosis generalizada, hemorragia meningeal reciente no traumática, sensibilidad al Yodo.

Kloss y Radlinger (61) estudian las reacciones observadas en arteriografía percutánea y las dividen en dos grupos:

- a) Complicaciones quirúrgicas.
- b) Las debidas al medio de contraste.

Debido al enfoque de este trabajo solamente nos referiremos a las segundas y que pueden ser divididas en:

- 1) Sensibilidad al agente de contraste.
- 2) Irritación química de los tejidos cerebrales.

En el estudio hecho por estos autores el 70% de los pacientes padecieron de un intenso enrojecimiento facial unilateral, lacrimación homolateral, dolor en la lengua y perspiración excesiva, desapareciendo en pocas horas. Hubo incidencias en pacientes de 66 años de debilidad del lado izquierdo sufriendo más tarde parálisis del mismo lado, después de 20 horas se desarrolló hemiplegia espasmódica, los autores consideran que la técnica aplicada fue algo defectuosa ya que cabe la formación de algún grumo o coágulo en el sitio de la inyección y que se puede considerar como el principio de las alteraciones ya nombradas. Así Poser y Taveras (80) informan de un hematoma en el cuello, dificultad en la respiración, convulsión, insuficiencia pupilar y petequias. Burford y Carson (17) al intentar la visualización de la aorta y sus ramificaciones, por inyección retroarterial de Yodopiracet, consideraron que las alteraciones respiratorias que se presentaron fueron menores que las que se presentan cuando es inyectado por vía intravenosa para una Angiocardiografía usual.

Olsson (74) realizó 330 angiografías con un medio de contraste del tipo de Diodrast, observando fiebre ligera, reacciones de hipersensibilidad, ligero malestar, erupciones urticariales, alteraciones de la condición general con desarrollo de estados neurológicos muy marcados. Christophe (22) hace una revisión muy completa de la investigación del aneurismo cerebral, encontrando una comparación extensa y considerable de los diferentes medios opacos y concluye que el Umbradil al 35% es el agente más adecuado para estos propósitos, pero que el me-

dio ideal está todavía por descubrirse.

A pesar de que la idea de introducir un medio de contraste -- hidrosoluble a la Radiología clínica y de diagnóstico la cual se originó por las propiedades inadecuadas que presentaban el aceite yodado utilizado -- principalmente en Broncografía, los medios de contraste hidrosolubles -- nunca pudieron reemplazar al Aceite Yodado en dicho campo, sin embargo las diferentes preparaciones de Yodopiracet llegaron a ser durante mucho tiempo las preparaciones de contraste más seguras en el campo de la Angiografía.

BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

1. - Abbott, K.H., Gay, J.R. and Goodall, R.J. J. Neurosurg. 9, 258, 1952.
2. - Alyea, E.P. and Haines, C.E.J. Am. Med. Ass., 135, 25, 1947.
3. - Antonowitsch, E. Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Röntgenstrahlen 73, 189, 1950.
4. - Atwell, R.J. and Pendersen, R.L. Dis of Chest 18, 535, 1950.
5. - Archer, V.W. and Harris, I.D. Am. J. Roentgenol. and Rad. Therapy 48, 763, 1942.
6. - Baranger, A. Nad Delie, P. Ann. Otolaring 67, 585, 1950.
7. - Bauer, R.O. Fed. Proc. Balt., 4, 112, 1945.
8. - Bauer, R.O., Lehrman, A.J. and Yorkman, F.F. Fed. Proc. Balt. 3, 65, 1944.
9. - Belsey, RHR Brompton Hosp. Rep. 6, 133, 1937.
10. - Braasch, W.F. en discusión de Crane.
11. - Brandenstein, L.C. Am. J. Roentgenol, and Rad. Therapy 66, 769, 1951.
12. - Brodny, M.L. and Robins, S.A. J. Am. Med. Ass. 126, 1000 1944.
13. - Brown, A.L. Surg. Ginec. Obstet, 46, 597, 1928.
14. - Brown, C.J. and Houghton A.A. J. Soc. Chem. Ind. 60, 254 1941.

15. - Boon A.A. and Lindeboom, G.A. Arch. D. Mal Du Coeur 31, 1019, 1938.
16. - Broman, T., and Olsson, O. Acta Radiol. 30, 326, 1948.
17. - Burford, T.H. and Garson, M.J. J. of Pediatrics 33, 675, 1948.
18. - Burrascano, J.J. Sea View Hosp. Bull. 15, 149, 1955.
19. - Chusid, J.G. Robinson, F. Margules-Lavergne, M.P. J. Neurosurg, 7, 139, 1950.
20. - Crane, J.J. J. Urol. 42, 745. 1939.
21. - Crepea, S.B., Allamson, J.C. and De Lambrel. N.Y. St. J. Med. 2556, 1949.
22. - Cristophe, L. Acta Neurol. Et Psychoatrica Belgica 50, 465, 1950.
23. - Cumming, R.E. and Chittenden, G.E. J. Am. Med. Ass. 106, 602, 1936.
24. - Delie P., Sourdat, P. Presse Méd. 38, 1156, 1950.
25. - Deterling, A.R. J. Surgery, 31, 89, 1952.
26. - Diodrast, brochure published by Winthrop Chemical Company, Inc. August, 1941.
27. - Dolan, L.P. J. Am. Med. Ass. 114, 138, 1940.
28. - Du Boulay, G.H. and Green, B. Brit. J. of Radiol. 27, 423, 1954.
29. - Ejnar, G. Acta Radiol. 39, 294, 1953.
30. - Fabricius, B. Ugesk. F. Laeger 114, 1045, 1952.
31. - Feofilov, G.L. and Mukin, E.P. Vestn. Rentgenol. Radiol. 39, 16, 1964.
32. - Fischermann, K. and Ostenfeld, J. Nord. Med. 45, 240, 1948.
33. - Fischer, F.K. Schwiz. Med., Wehnschr. 78, 1025, 1948.

34. - Fischer, F.K. and Mueley, K. Schweiz. Med. Wchnschr. 78, 1027, 1948.
35. - Fischer, F.K. Schweiz. Med. Wchnschr. 80, 273, 1950.
36. - Fischer, F.K. Fortscher. A.D. Geb. D. Röntgenstrahlen ver. M. Röntgenpraxis, 72, 653, 1950.
37. - Forestier, J. Radiology, 6, 303, 1926.
38. - Forestier, J. Ann. Clin. M., 4, 869, 1926.
39. - Frances - Vastine, M. D. Am. J. of Roentgenol. and Rad. Therapy Abstracts of Radiological Literature 66, 333, 1951.
40. - Freeman, N. E. and Miller, E. Ann Int. Med. 30, 330, 1949.
41. - Glover, R. comunicaci6n personal a Deterling (25)
42. - Goldburgh, H. L. and Baer, S. J. Am. Med. Ass. 118, 1051, 1942.
43. - Gordon, A. J. Brahms, S. A., Megibow, S. and Sussman, M. L. Am. J. of Roentgenol. and Rad. Therapy 64, 819, 1950.
44. - Gulotta, G. A., and LeavenBrook, H., N. Y. St. J. Med. 51, 396, 1951.
45. - Hellström, B., and Holmgren, H. Acta Radiol. 32, 471, 1949.
46. - Helmsworth, J. McGuire, J., and Felson, D. Am. J. Roentgenol. And Rad. Therapy, 64, 196, 1950.
47. - Hentel, Cohen and Brandenstein, Dis. Chest. 21, 280, 1952.
48. - Hueper, W. C. Arch. Path. Chic., 33, 267, 1942.
49. - Hueper, W. C. Am. J. Path., 20, 737, 1944.
50. - Hueper, W. C. Am. J. Path, 21, 1021, 1945.
51. - Hueper, W. C., and Ichniowski, C. T. J. Pharm. Exp. Ther., 78, 282, 1943.
52. - Hughes, E. S. R. and Kernutt, R. H. Brit. Med. Journal, 2, 620, 1954.

53. - Ibers, G., Vieten, H. and Willmann, K.H. Fortschritte Auf Dem. Gebiete Der Röntgenstrahlen, 74, 667, 1951.
54. - Inman, G.K. E. Brit. J. Radiol. 25, 625, 1952.
55. - Jones, S.J. Brit. J. Tuberc., 46, 168, 1952.
56. - Kaplan A.D. and Walker, A.E. Neurology, 4, 643, 1959.
57. - Katz, Sol., et al Am. Rev. Tuberc. 68, 760, 1953.
58. - Kinmonth, J.B. Ann. Roy Coll. Surg. Engl. 15, 300, 1954.
59. - Kjellberg, S.R. Acta Radiológica, Suplemento 43, 1942.
60. - Klami, P. Acta Radiol., 42, 181, 1954.
61. - Kloss, K. and Radlinger, C. Wien. Klin. Wchnschr. 62, 914, 1950.
62. - Kohan, S., Neerkin, A.J. and Peck, M.E. citado por Peck, et al.
63. - Lindgren, E. Acta Radiol., 33, 389, 1950.
64. - Martindale, The Extra Pharamcopceia, 798, I, 24, Ed. London, 1958.
65. - Merck Index, 18th. Ed. 573, Merck & Co., Inc. Rahway, N. J. U.S.A. 1968.
66. - Montgomery, J.B. and Larg, W. Am. J. Obstet. Gynecol. 51, 702, 1946.
67. - Morales, O. and Heiwinkel, H. Acta Radiol. 30, 257, 1948.
68. - Morales, O. Acta Radiol. 32, 317, 1949.
69. - Naterman, H.L., and Robins, S. A. J. Am. Med. Ass. 119, 491, 1942.
70. - Niknejad, I, et al Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy 75, 701, 1956.
71. - Norment, W.B. Am. J. Obstet. Gynecol. 49, 253, 1945.

72. - Olsson, O., *Acta Radiol.* 35, 65, 1951.
73. - Olsson, O., and Löfgren, O., *Acta Radiol.* 31, 250, 1949.
74. - Olsson, O., *J. of Neurol. Neurosurg. and Psychiatry*, 12, 312, 1949.
75. - Page, J.E. Somers, G.F. and Fielding, M.E. *Quart. J. Pharm and Pharmacol.*, 21, 283, 1948.
76. - Peck, M.E. Neerken, A. J. and Salzman, E., *Surg. Gynec. and Obst.* 92, 685, 1951.
77. - Pendergrass, E. P., Chamberlin, G.W., Godfrey, E.W. and Burdick, E.D. *Am. J. of Roentgenol. and Rad. Therapy* 48, 741, 1942.
78. - Petit-Dutuailis, D., Pertuiset B. and Rougierie, J. *Presse Médicale* 60, 1091, 1952.
79. - Poppe, K. and Odegaard, H. *Radiology*, 59, 831, 1952.
80. - Poser, C.M. and Taveras, J.M. *Pediatrics*, 16, 73, 1955.
81. - Robb, G. P. and Steinberg, I., *Am. J. Roentgenol and Rad. Therapy* 41, 1, 1939.
82. - Robb, G. P., and Steinberg, I. *Ibid.* 42, 14, 1939.
83. - Robb, G. P. and Steinberg, I, *Radiology*, 33, 291, 1939.
84. - Robb, G. P., and Steinberg, I., *J. Am. Med. Ass.* 114, 474, 1940.
85. - Robecchi, E. and Tetti, A. *Minerva Gynec.* 4, 147, 153, 1952.
86. - Rubin, I. C., *J. Mount Sinai Hosp.* 7, 479, 1941.
87. - Schinz, N.R., Baensch, W.E. Friedl, E. and Vehlenger, E. *Roentgen-Diagnostics*, 3, 2020, 1953.
88. - Schubert, R. *Urologie*, 40, 76, 1947.
89. - Simon, S. J. *Am. Med. Ass.* 138, 127, 1948.

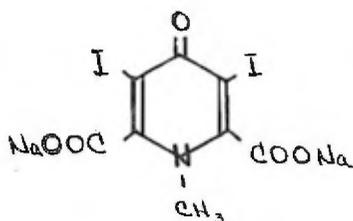
90. - Smith, G.A., Caudill, C.M., Moore, G.E., Peyton, W.T. and French, L.A. J. of Neurosurg. 8, 556, 1951.
91. - Taylor, H.K. and Bobrowitz, I., Wuart. Bull. Sea View Hosp. 1, 82, 1935.
92. - Tindall, G.T., Kanan, P.D. Phillips, R.L. Margolis, G. and Grimson, K.S. J. of Neurosurg., 15, 37, 1958.
93. - Titus, P. et al Amer. J. Obstet. Gynecol. 36, 889, 1938.
94. - Titus, P. et al Amer. J. Obstet, Gynecol. 37, 495, 1939.
95. - Ulland, G. Norsk. Mag. Laegevidensk 97, 827, 1936.
96. - Vischer, W. Schweiz Med. Wchnschr, 81, 54, 1951.
97. - Von Lichtenberg, A. J. Urol. 25, 249, 1931.
98. - Von Lichtenberg, A. Brit. J. Urol. 3, 119, 1931.
99. - Wagner, F.B. Jr. J. Urol. 56, 625, 1946.
100. - Waters, C.A., Bayne-Jones, J. and Rowntree, L.G. Arch. Int. Med. 19, 538, 1917.
101. - Weatherall, M. Brit. J. Radiol. 15, 129, 1942.
102. - Werle, E. Chem. Ztg. 65, 320, 1941.
103. - Weslau, W. Posen 1934, citado por Hellström y Holmgren.
104. - Ziperman, H.H., Hughes, R.R. and Shumacker, H.B. J. Angiology 1, 427, 1950.
105. - Zollinger, H.U. Schweiz Med. Wschr. 81, 210, 1951.

YODOMETAMATO DE SODIO

## YODOMETAMATO DE SODIO

Nombres: Yodometamato de Sodio, Sal Sódica del Acido, 1,4-dihidro-3,5-diyodo-1-metil-4-oxo-2,6-piridindicarboxílico; Sal Sódica del Acido-3,5-diyodo-metilquelidámico; N-metil-3,5-diyodo-4-piridona-2,6-dicarboxilato sódico.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:  $C_8H_3I_2NNa_2O_5$

Peso molecular: 492.95

Aspecto y composición: Polvo blanco, inodoro que contiene de 50.5 a 52.5% de Yodo (20,23).

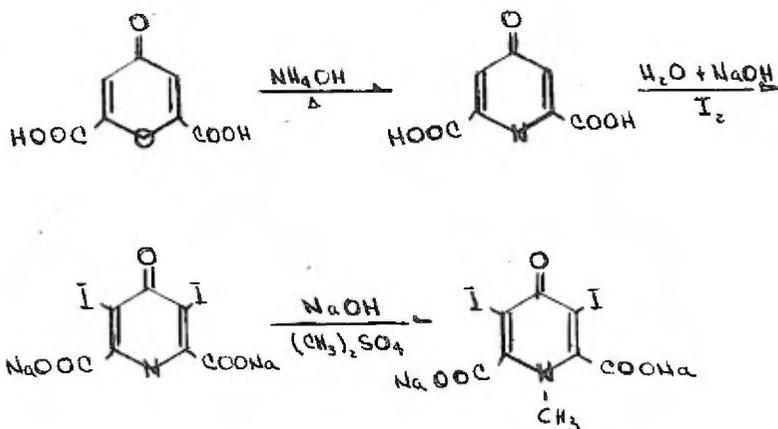
Solubilidad: Soluble 1:1 en agua y 1:100 en alcohol, insoluble en cloroformo y éter. Las soluciones son esterilizadas por autoclave o por filtración (21,24).

Preparación: Una molécula de Etil Oxalato se condensa con los dos me--

tilos de la acetona formándose una cadena abierta que cicliza el ácido Quelidónico cuando se hierve con ácido Clorhídrico.

La conversión de ácido Quelidónico a ácido Quelidámico se lleva a cabo por calentamiento con Hidróxido de Amonio. - La yodación se efectúa a temperatura elevada en solución acuosa alcalina hirviente, con yodo elemental. El producto yodado es metilado con sulfato de dimetilo en solución alcalina (24).

Reacción:



Cantidad porcentual de Yodo: 51.50%

Preparaciones comerciales del Yodometamato de Sódico:

- |                         |                  |
|-------------------------|------------------|
| a) D40                  | h) Uroselectan B |
| b) Neolopax R           | i) Urumbrin      |
| c) Neolopax Sódico      |                  |
| d) Pyelectan            |                  |
| e) Pyelectan retrógrada |                  |
| f) Uropac               |                  |
| g) Uropac retrógrada.   |                  |

Dosis: Las dosis empleadas para estudios Angiográficos y Pielográficos son: para el Adulto, de 20 ml.  
Niños, de 5 a 10 ml.  
Lactantes, de 2 a 5 ml.  
de la solución al 75% p/v por vfa intravenosa o intraaórtica.

El tiempo que debe transcurrir después de la inyección para -- la obtención de exposiciones satisfactorias es de 10 a 20 minutos.

Usos:

- a) Aortografía.
- b) Angiografía cerebral.
- c) Angiocardiografía.
- d) Pielografía.

Aortografía: Deterling (4) encontró, en un estudio comparativo empleando varios medios de contraste tales como el Diodrast, Torotrast, Yoduro de Sodio y Yodoxil, inyectados en perros por vfa carotídea y en humanos por vfa translumbar, cambios vasomotores moderados y afirma que el Yodoxil empleado en aortografía tiene los mismos efectos que el Yodopiracet con adición de sequedad, en la garganta siendo los --- efectos menos evidentes cuando el fármaco se introducía en la aorta que cuando se empleaba la ruta translumbar, observando que los efectos cardiovascularmente en perros parecen ser mayores con Yodoxil que los observados con Yodopiracet, aún cuando el número de complicaciones fue menor.

Melick, Yarbrough y Boler (20) recomiendan el uso del Neo-Iopax al 75% para aortografía translumbar, el cual considera mucho menos irritante que el Yoduro de Sodio, (inyección accidental de Yoduro de Sodio en la arteria mesentérica superior provocó algunas muertes por necrosis del intestino), no encontrando efectos colaterales y puntualizan como ventaja en su uso la facilidad de inyección de la solución de Iopax tibia sin usar aparato de presión.

Angiografía cerebral: French y Blake (11), al efectuar estudios angiográficos del cerebro con Neo-Iopax en nueve pacientes y comparar su toxicidad con el Torotrast y Diodrast, observaron que además de presentarse una mayor incidencia de efectos tóxicos con Neo-Iopax, la severidad de las complicaciones era más intensa. Informaron de ataques convulsivos generalizados tendientes a un estado epileptiforme posterior aún cuando se mantenía al paciente en estado de sedación con pentotal. -- Otros de los efectos observados por estos autores fue irritación de las paredes vasculares, la cual puede provocar hemorragias; se presentaron -- casos de afacia y hemiplegía temporales e informaron de una muerte. De

bido a que ellos no encontraron diferencia en la visualización del sistema vascular entre el Neo-Iopax y otros medios de contraste como Diotrast -- y Torotrast, concluyen que el primero no debe ser empleado en angiografía cerebral.

Angiocardiografía: Forssmann (10) en 1931 fue el primero que empleó Uroselectan en la visualización del corazón y sus grandes arterias.

Rowe y colaboradores (25) informan de 5 muertes producidas en 249 pacientes que se sometieron a angiocardiografía, atribuyendo estas muertes al medio de contraste empleado y concluyen que los accidentes fatales después de la angiocardiografía son más comunes en pacientes con enfermedad congénita del corazón, sobre todo de tipo cianótico.

Otros autores que informan de muertes provocadas por el medio radiopaco son Ramsay (23), Barnes (3), respectivamente. El deceso informado por Ramsay fue debido a edema pulmonar con degeneración miocárdica acelerada.

Dimond (5) hace constar una muerte debida al empleo de Yodoxil en angiocardiografía, ocurriendo ésta inmediatamente después de -- inyectado el medio de contraste. Josselson y Kaplan (16) informan de -- un caso de muerte provocado por el Neo-Iopax durante un estudio angio-- gráfico, atribuyéndola a su toxicidad.

Se han registrado en la literatura otras complicaciones debidas a este medio de contraste y las podemos dividir en complicaciones -- del sistema circulatorio y las de tipo sistémico. Así Weatherall (26) -- nos dice que el Neo-Iopax a altas concentraciones produce una disminu-- ción de la expulsión de las preparaciones miocárdicas y depresión en corazones aislados (Gardner y Heathctote, 14) y frecuentemente después -- de esta presión venía un aumento que era superior al nivel control (13, -- 25) y los autores la atribuyeron a una vasodilatación coronaria con aumen- to del flujo sanguíneo miocárdico.

Se ha registrado una marcada hipotensión con irregularidades electrocardiográficas en pacientes sujetos a angiocardiografías (7). -- Después de la administración del Neo Iopax sobrevinía un aumento en la -- velocidad y amplitud, del pulso y cuando la dosis era elevada sobrevinía una depresión (14).

Horger y colaboradores (15) informan de cambios electro-- cardiográficos que hacen pensar en isquemia miocárdica e insuficiencia -- coronaria, ocurriendo esto inmediatamente después de la inyección de --

Neo-Iopax al 75%.

Según Kemp (17) el Neo-Iopax es capaz de producir trombo-  
sis dentro del canal inyectado.

Las complicaciones de tipo sistémico son las que se infor-  
man más frecuentemente, aún cuando el peligro que revisten es mínimo.-  
Dotter y asociados (7,8), al informar de los efectos subsecuentes provo-  
cados por la inyección de Yodoxil, citan una sensación de calor y debili-  
dad, tos más o menos grave debido al llenado capilar de los pulmones, --  
cefalalgia pulsativa y sensación de sed. A pesar de que la sensación de -  
debilidad y calor después de la angiocardiografía son generalmente más -  
ligeras, el dolor de cabeza pulsativo lo citan como síntoma predominante.

Dotter y asociados (8) registraron un caso de parálisis fa-  
cial y cambios en la personalidad que sugieren anoxia cerebral, y en ra-  
ras ocasiones observaron dolores espasmódicos abdominales.

Otros síntomas tales como apnea, convulsiones (Kemp, 17)  
mareos y vómito, Dotter y asociados (7,8), Friedman y colaboradores --  
(12,13) enrojecimiento, palidez, disnea, palpitaciones, comezón (Dotter -  
6,7), sudoración (Friedman, 13).

Para Dotter y Steinberg (6) el Neo-Iopax ha probado ser un  
medio angiográfico satisfactorio.

Pielografía: Mientras que Friedman y asociados (12) des-  
criben un método pielográfico en el cual el medio de contraste Neo-Iopax  
es inyectado rápidamente por vía intravenosa, informando que elimina to-  
dos los efectos indeseables con observación ocasional de dolor ligero en -  
el brazo, siendo el medio de contraste bien tolerado. Baccaglioni y Balla  
rin (2), al estudiar el efecto hipertónico del Uroselectan B (casi igual al  
Neo-Iopax) sobre los riñones, observan estasis renal y degeneración ini-  
cial de las células epiteliales de los tubos involucrados.

Los informes hechos por Ambruster y Hefke (1) confirman  
lo observado por Friedman y asociados (12) en relación al tiempo que du-  
ra la inyección intravenosa y el grado de severidad de las reacciones so-  
bre todo el dolor en brazo y hombro y concluyen que la inyección intrave-  
nosa de Neo-Iopax administrada en 30 segundos disminuye marcadamente  
la incidencia de los efectos indeseables.

Maluf y Cornelia (18) prefieren el empleo de Neo-Iopax al -  
del Yoduro de Sodio, ya que lo consideran menos tóxico; afirman que una  
solución de Diodrast al 70% es menos readioopaca que la de Neo-Iopax al

75%.

Accidentalmente estos autores inyectaron el medio de contraste en la arteria mesentérica superior, sin tener reacciones ideseables; de esto se puede concluir que el Neo-Iopax es poco tóxico.

Se les presentó un caso de extravasación del Neo-Iopax con dolor temporal severo en el sitio de la inyección.

Ramsay (23) asegura que el Yodoxil puede provocar la muerte en caso de que el paciente tenga daño renal preexistente.

Peralman y Newland (22) informan de una reacción anafiláctica severa provocada por el medio de contraste.

Editorial Comment (9), sin dar detalle, informa de una muerte atribuida al medio de contraste inyectado por vía intravenosa.

Sin lugar a duda el Yodoxil se mantuvo durante poco tiempo como medio de contraste; esto se deduce por los escasos informes que de él se han publicado y los cuales son vagos, es decir que con la lectura de este informe no se podría concluir si dicho compuesto representó una base para mejorar la radiología clínica y diagnóstica, pero podemos deducir por el escaso tiempo en que dicho producto se empleó, que presentaba pocas ventaj--jas.

BIBLIOGRAFIA

## B I B L I O G R A F I A

1. - Ambruster, J. L. and Kefke, H. W. Am. J. Roentgenol and Rad. Therapy 68, 915, 1952.
2. - Baccaglioni, G. and Ballarin, G. Radiol. Med., 27, 1, 1940.
3. - Barnes, H. J. Brit. Med. J., 1, 618, 1953.
4. - Deterling, A. R., Jr. Surgery, 31, 89, 1952.
5. - Dimond, G. E. and Fetbi, G. New Engl. J. Med., 249, 1029, 1953.
6. - Dotter, C. T. and Steinberg, I. Ann. Int. Med., 30, 1104, 1949.
7. - Dotter, C. T. and Steinberg, I. Ann. of Roengenol, 20, 32, 1951.
8. - Dotter, C. T. and Steinberg, I. and Wetchler, M. S. Radiology, 60, 691, 1953.
9. - Editorial Comment, Brit. Med. J., 2, 920, 1948.
10. - Forssmann, W., Muncher., Med. Wchnschr., 78, 489, 1931.
11. - French, L. A. and Blake, P. S. Am. J. Roentgenol., and Rad. Therapy, 64, 816, 1950.
12. - Friedman, L. J., Lobsenz, H., and Javerin, R. Am. J. Roentgenol and Ra. Therapy, 62, 84, 1949.
13. - Friedman, L. J., Friedenber, R. M. and Liberman, J. L. Ann. J. Roentgenol and Rad. Therapy, 73, 241, 1955.
14. - Gardner, R. A. and Heathcote, R. Brit. J. Radiol., 5, 835, 1932.
15. - Horger, E. L., Dotter, C. T. and Steinburg, I. Am. Heart J., 41, 651, 1951.

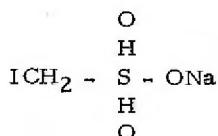
- 16.- Josselson, G. and Kaplan, R. J. Urol., 72, 256, 1954.
- 17.- Kemp, F.H. Brit. J. Radiol., 13, 291, 1940.
- 18.- Maluf, N.S.R. and Cornelia, B. Mc. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 73, 533, 1955.
- 19.- Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 800, I, 24 ed., London, 1958.
- 20.- Melich, W.F., Yarbrough, C.P. and Boler, T.D. Journal of Urol., 66, 458, 1951.
- 21.- Merck Index, 18th Ed. 961, Merck & Co. Inc. Rahway, N.J., U.S.A., 1968.
- 22.- Peralman, C.K. and Newland, J.E. J. Urol., 68, 407, 1952.
- 23.- Ramsay, G.S. Brit. Med. J., 1, 439, 1953.
- 24.- Remington's Pharmaceutical Sciences Martin, et al, 13th Ed. pp. 1371, Mach Publishing Co., Pennsylvania, 1965.
- 25.- Rowe, G.C., Huston, J.H., Tuchman, H., Maxwell, S.N., Wenstein, A.B. and Crompton, C.W. Circulation, 13, 396, 1956.
- 26.- Weatherall, M. Brit. J. Radiol. 15, 129, 1942.

YODOMETANSULFONATO DE SODIO

## YODOMETANSULFONATO DE SODIO

Nombres: Yodometansulfonato de sodio, sal sódica del ácido monoyodometansulfónico.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:  $\text{ICH}_2\text{SO}_3\text{Na}$  (25, 29)

Peso Molecular: 244

Aspecto: Polvo cristalino blanco, inodoro, con ligero sabor salino, seguido de una sensación dulzona después de la prueba (25, 29).

Solubilidad: Muy soluble en agua (70g en 100 de agua); su solución acuosa es neutra al tornasol, muy soluble en metanol, ligeramente soluble en alcohol y casi insoluble en éter, acetona y benceno (25, 19).

Preparación: Se prepara calentando una mezcla de yodoformo, carbonato de sodio y bisulfito de sodio en agua hasta la desaparición del yodoformo (29).

Reacción:  $\text{CHI}_3 + \text{NaHSO}_3 + \text{Na}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{ICH}_2\text{-SO}_3\text{-Na} + \text{NaI} + \text{NaIO} + \text{CO}_2$

Contenido de Yodo: 52.04%

MLD en ratones: 7.5 g/kg. (25)

Preparaciones comerciales:

- a) Abrodil
- b) Intrón
- c) Kontrast U
- d) Mielotrast
- e) Radiografol
- f) Skiodan
- g) Tenebril

En Suecia esta solución es fabricada bajo el nombre de Kontrast U y en Noruega como Mielotrast. Según Arnell (4) esta sustancia de contraste tiene la ventaja de absorberse completamente y por lo tanto no necesita ser removida y puede penetrar en todos los pliegues del espacio subaracnoideo, produciendo por lo tanto cuadros más detallados que con aire o aceite yodado.

*Yodometalsulfonato de sodio.*

Mielografía: Los primeros informes de los resultados obtenidos con Adrodil fueron hechos por Arnell y Lidstrom (6) en 1931, quienes afirman que el medio de contraste es rápidamente absorbido desapareciendo aproximadamente en media hora, estando de acuerdo con ellos --- otros autores tales como Feltstrom (10), Nordentoft (26) y Denstad (8) - quien afirma que el Adrodil no es reabsorbido tan rápidamente como para evitar que al ser colocado el paciente con la cabeza hacia abajo la sustancia opaca llegue a la cisterna y de aquí a la superficie cerebral en suficiente cantidad como para provocar efectos irritantes.

Odegaard (27) efectuó un experimento con el fin de determinar la absorción del Mielotrast, encontrando que dicho medio es absorbido más lentamente de lo que se pensaba y calculó que debe transcurrir poco más de una hora para que el medio pudiese ser absorbido completamente.

Funkquist y Obel (13) llevan a cabo estudios experimentales en perros con Kontrast U y mezcla de Kontrast U y Lidocaina, encontrando que, en animales con anestesia profunda, la inyección subaracnoidea de Kontrast U produjo una contracción tónica y cuando se agregó Lidocaína al medio de contraste, la intensidad y duración de la reacción disminuyó progresivamente conforme se aumentaba la concentración de Lidocaína. En perros con anestesia ligera, el electromiograma mostró que la irritación produjo un reflejo de retiro manifestado por una contracción tónica corta después de la inyección, no obteniendo respuestas musculares des-

pués de que se añadía Lidocafna.

En un estudio posterior hecho por estos autores (13), y con el propósito de observar el efecto de la inyección subaracnoidea de Kontrast U sobre el canal espinal, encontraron que había mayor incidencia y severidad de las lesiones del canal espinal al disminuir la presión sanguínea después de la inyección y encontraron que la inyección de la solución salina isotónica con el medio de contraste producía lesiones del canal espinal del mismo tipo que las producidas por el medio de contraste.

En muchas ocasiones se puede pensar en el riesgo de disturbios circulatorios serios o daño persistente del sistema nervioso central como consecuencia del método, y Funkquist (13) concluye al respecto de un estudio cervicomielográfico realizado en perros sanos y en perros -- con opresión del canal espinal inducida que estos disturbios parecen no estar relacionados al método.

Van der Werff (34) en 60 mielogramas hechos con diferentes medios de contraste (Dijodon, Uropac, Uroselectan y Abrodil), observó que cuando la solución de Abrodil al 20% no era removida del todo, ocurrían un mayor número de casos con dolores serios y espasmos en -- mayor número de casos que los esperados según los informes de - - - Lindblom (21).

Reinhardt (29) prefiere el uso de Adrodil sobre el Lipiodol o pantopaque en mielogramas, ya que estos dos pueden acarrear complicaciones como granulomas oleosos.

Efectos colaterales: Por los resultados obtenidos por -- Lindblom (21), los exámenes con Abrodil reemplazaron la mielografía -- con gas en el diagnóstico de discos prolapsados.

Arnell (5) informa de otra complicación que dolor de cabeza y la atribuye a la anestesia.

En el informe hecho por Nordentoft en el que aplica Abrodil por la técnica de Arnell, solamente se presentó como complicación un caso de entumecimiento no mencionando otra complicación.

Entre los efectos colaterales se han informado con más o -- menos frecuencia dolor de cabeza (3, 4, 5, 8, 11, 20, 22), rigidez de cuello (20, 21, 22), convulsiones y convulsiones asociadas con inconciencia (17, 20), calambres en las extremidades (14, 17, 19, 20, 21, 22, 28), dolor de espalda (14, 17, 19, 20, 21, 22, 28), choque y parálisis (17, 21, 22), náusea y vómitos (17, 20).

De acuerdo con Knutsson (18) en comunicación personal con Lidblom (23) que ha tenido experiencia en más de 1000 exámenes de este tipo, el único deceso fue provocado por la mielografía, mas no por el medio de contraste, ya que se llevó a cabo la punción lumbar sin el conocimiento de que el paciente padecía siringomielia en la que está contraindicada la punción.

Denstad (8) encontró disminución en el pulso, con respiración superficial, eliminándola por la administración de estimulantes por lo que de acuerdo con Knutsson (17) y Saker (3) aconsejan la anestesia lumbar, ya que el Adrodil es una solución hipertónica y el endotelio es muy sensible a efectos físicos y químicos (31).

Según Odegaard (20) el efecto irritante del medio requiere de anestesia espinal, restringiendo su uso en mielografía de la espina lumbar, siendo la principal indicación del Adrodil su aplicación en el estudio del disco herniado en la región lumbar que de acuerdo con Dandy (7) ocurre en el cuarto o quinto espacio interlumbar en el 98% de los casos.

Lange y Odegaard (20) afirman que aún cuando la mielografía ocasionalmente puede ser seguida por síntomas alarmantes, éstos han sido pasajeros y que pueden ser disminuídos si la técnica se aplica cuidadosamente.

En un estudio Lindblom (28) analiza las complicaciones encontradas en 721 casos en los cuales empleó Adrodil en mielografías, afirmando que el dolor de cabeza acompañado de rigidez de cuello y paresia de la vesícula es consecuencia de la punción lumbar.

Los casos de choque que se desencadenaron después de la mielografía los atribuye al efecto irritante del medio; observó dolor lumbar durante la inyección o inmediatamente después y también lo atribuye al medio opacificante; el espasmo y parálisis de piernas y esfínteres los atribuye a la inyección de un medio de contraste inadecuado.

Histerosalpingografía, pielografía retrógrada: Titus y colaboradores (32) afirman que la inyección intravenosa de Skiodan para urografía excretora y su inyección directa a los conductos urinarios para la pielografía retrograda, ha mostrado estar libre de efecto irritante local o reacción generalizada y en ningún momento la inyección directa en las arterias ha provocado efectos indeseables. Después de inyectar grandes cantidades de esta preparación no detectaron yodo libre o yodo inorgánico por lo que consideran al yodismo virtualmente imposible después del empleo del Skiodan. También determinan la velocidad de excreción observando que se eliminaba aproximadamente el 47% en una hora, el 76% en 3.

horas y el 89% en 9 horas, y que la velocidad de excreción en el hombre con función renal normal es aún más rápida.

Titus y colaboradores (32) encontraron que la solución acuosa de esta substancia fue inadecuada para Histerosalpingografía debido a su escasa viscosidad, observando un caso en que una pequeña cantidad de la solución acuosa fue arrojada a través de la cavidad y tubos uterinos debido a su fluidez y como resultado de esto las radiografías resultantes eran insatisfactorias. Consecuentemente se hicieron intentos para espesar la solución de tal forma que el contenido químico permaneciera inalterable con propiedades radiográficas adecuadas. Así el Dr. Barlow sugirió y preparó una mezcla de Monoyodometsulfonato Sódico (40%) y Acacia (20%) que a juicio de Titus y asociados solucionó admirablemente este problema; estos mismos autores efectuaron estudios en animales con el fin de determinar algún daño o efecto irritante pero tales efectos no fueron encontrados en los animales tratados, obteniéndose resultados clínicos satisfactorios, no observando evidencia de reacciones inflamatorias ni inmediatas ni posteriores. Concluyendo que la acacia añadida para dar una mayor viscosidad a la preparación no tiene efecto de cuerpo extraño como el aceite de amapola o sésamo.

El conocimiento del efecto y destino de la acacia es importante y subrayado por algunos investigadores (2, 15, 16) que han demostrado que cuando se inyectan grandes dosis de acacia por vía intravenosa, ésta provoca daño hepático.

Titus y asociados encontraron pequeñas cantidades de acacia en la orina y sus resultados concuerdan con los obtenidos por Andersch y Gibson (2) al concluir que la acacia es excretada en la orina en pequeñas cantidades y tal vez por un largo período de tiempo, cuando es inyectada por vía intravenosa.

En estudios microscópicos sobre el hígado de conejos Titus no observó daño alguno debido a la acacia; inyectada intraperitonealmente no aparece en el peritoneo y pasa rápidamente al torrente sanguíneo, desapareciendo de la sangre en 72 horas.

BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

1. - Amundsen, P., Heksingen P. Kritiansen, K. Acta Radiol. 1, 659, 1963.
2. - Andersch, M. and Gibson, R. B. J. Pharmacol & Exper. Therap. 52, 390, 1934.
3. - Arnell, S. Acta Radiol. Supl. 75, Págg. 1, 1948.
4. - Arnell, S. Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy 66, 241, 1951.
5. - Arnell, S. Acta Radiológica, 25, 408, 1944.
6. - Arnell, S., and Lidström, F. Acta Radiol. 12, 287, 1931.
7. - Dandy, W. E. Ann. Surg. 118, 639, 1943.
8. - Denstad, T. Acta Radiológica, 32, 428, 1949.
9. - Fassbender, C. W., Häussler, G. and Stössel, H. G. Fortschr. a. Geb. d. Röntgenstrahlen 89, 574, 1958.
10. - Feltström, E., Nord. Med. 14, 1653, 1942.
11. - Funkquist, B. and Obel, N. Acta Radiol. 56, 449, 1961.
12. - Funkquist, B. Acta Radiológica, 56, 257, 1961.
13. - Funkquist, B. and Obel, N. Acta Radiológica, 53, 337, 1960.
14. - Grote, W., Arztl Wschr. 10, 891, 1955.
15. - Hall, W. K. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 38, 46, 1938.
16. - Heckel, G. P. Erickson C. C. Yuile, C. L., and Knutti R. E. J. Exper. Med. 67, 345, 1938.
17. - Knutsson, F. Acta Orthop. Scandinav, 20, 294, 1951.

18. - Knutsson en comunicación personal a Lidblöm (23).
19. - Kolstad, P. Nord. Med. 61, 306, 1959.
20. - Lange, J. and Odegaard, H. Radiology, 57, 186, 1951.
21. - Lindblöm, K. Acta Radiol. 27, 1, 1946.
22. - Lindblöm, K. Acta Radiol. 28, 69, 1947.
23. - Lindblöm, K. Acta Radiol. 34, 321, 1950.
24. - Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 24, ed., pp. 801, London 1958.
25. - Merck Index 17th Ed., pp. 666 Merck and Company Inc. Rahway, N. J., U. S. A. 1967.
26. - Nordentoft, J. Nord Med. 21, 255, 1944.
27. - Odegaard, P. Acta Radiológica, 30, 464, 1948.
28. - Panter, K. Dtsch, Med. Wschr. 78, 957, 1953.
29. - Reinhardt, K. Fürtschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, ver. m. Röntgenpraxis, 83, 809, 1955.
30. - Remington's Pharmaceutical Sciences, Martin et al 13th Ed. pp. 1372, Mac Publising Co. Pensylvania, 1965.
31. - Saker, G. Klin. Wo. 19, 780, 1940.
32. - Titus, P. Tafel, R. E. McClellan R. H. and Messer, F. C. Am. J. Obst. & Gynec. 33, 164, 1937.
33. - Titus, P., Tafel, R. E. McClellan R. H. and Lorey, E. C. Am. J. Obst. & Gynec. 37, 495, 1939.
34. - Van der Werff Acta Ra diol. 30, 491, 1948.

ACIDO ACETRIZOICO

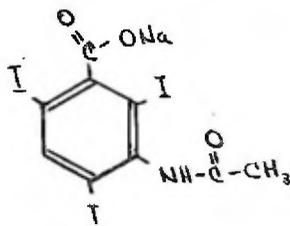
## ACIDO ACETRIZOICO

Al igual que el ácido Diatrizoico, el ácido Acetrizoico no se emplea como tal sin las soluciones de sus sales de sodio y de Metilglucamina.

### Acetrizoato de Sodio.

Nombres: Sal sódica del ácido Acetrizoico, la sal Sódica del ácido 3- - acetamido-2, 4, 6 -triyodobenzoico; 3-acetilamino-2, 4, 6, - triyodobenzoato de Sodio;

### Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:  $\text{C}_9\text{H}_5\text{I}_3\text{NNaO}_3$

Peso Molecular: 578.90

Aspecto: Polvo blanco inodoro.

Solubilidad: Muy soluble en agua, muy poco soluble en cloroformo y - prácticamente insoluble en Benzeno.

Dosis usual: 25 ml. de una solución al 30% por vía intravenosa. Míni  
mo 5 ml. de una solución al 30% máximo 50 ml. de una -  
solvencia al 70%. *al. acetico*

Porcentaje de Yodo: 65.77%

Punto de fusión: 278 a 383°C con descomposición.

pH de las Soluciones: 7 - 7.5

Preparaciones Comerciales:

- a) Acetidiona
- b) Diavinol
- c) Thixokon
- d) Thiabrodil
- e) Triopac
- f) Triurol
- g) Urokon sódico
- h) Yodopague

Usos:

- a) Angiografía
- b) Urografía
- c) Examen Gastrointestinal

PREPARACIONES COMERCIALES Y ALGUNAS CARA

| F O R M U L A  | Nombre Comercial | % de yodo | % de sal | % de sal de sodio |
|--|------------------|-----------|----------|-------------------|
| Solución acuosa de la sal de Metilglucamina del ácido zacetil-amino-2,4,6, <u>riyo</u> do benzoico.                          | Fortombrine M    | 35.4      | 70       | 0                 |
|  |                  | 27.8      | 55       | 0                 |
|  |                  | 17.7      | 35       | 0                 |
|  | Vasurix          | 38        | 75       | 0                 |
|  |                  | 25        | 50       | 0                 |
| Solución acuosa de la sal de Metilglucamina del ácido3 acetil--amino-2,3,4,6 triyo--do benzoico Poli--vinilpirrolidona.      | Vasurix          | 25        | 50       | 0                 |
|  | Polividona       |           |          |                   |
| Solución acuosa de -- una mezcla de sales - de sodio y metilgluca--mina del ácido 3--acetil-amino-2,4,6, ben--zoico.         | Plexombrina      | 46        | 80       | 35                |
|  |                  | 34.4      | 60       | 26.4              |
|  |                  | 22.9      | 40       | 17.5              |
|  |                  | 17.2      | 30       | 13.2              |
| Solución acuosa de -- una mezcla de sales - de Metilglucamina y de sodio del ácido-3, acetil-amino-2,4,6, - triyolobenzoico. | Argiombrina      | 46        | 74       | 56                |

Eliminación: Este medio de contraste se excreta a través del riñón y por filtración glomerular (2.48). Barr y Rose (2) miden la excreción total en dos casos obteniendo 43.8% y 90% respectivamente. El Urokón no es descompuesto - In vivo sino que se excreta inalterado (68).

Resultado y conclusiones por el uso de las sales del ácido Acetrizoico. -

Histerosalpingografía: Rubin, Miller y Hartman (55) describen una nueva preparación para Histerosalpingografía llamada Salpix, que es una combinación de Polivinilpirrolidona y Acetrizoato Sódico. -- Esta preparación es estable durante el almacenaje a 50°C durante 6 meses. Se puede esterilizar en autoclave.

Estos autores sugieren que la preparación Salpix llena los siguientes requisitos:

1. - Es lo suficientemente denso como para producir una sombra nítida.
2. - Pasa a través de los tubos de Falopio lo suficientemente lento permitiendo que sean tomadas las radiografías.
3. - Es lo suficientemente viscoso y por lo tanto permite que se visualice bien la estructura del Lumen.
4. - Es absorbido en pocas horas y no deja trazas en los tubos o cavidad intraperitoneal.

Rubin et al (55) en 350 casos, observaron que reúne las propiedades deseables del aceite yodado y de los agentes de contraste -- hidrosoluble.

No observaron irritación pélvica en ninguno de los casos, ni retención del medio aún cuando se encontraron puntos constrictos en el lumen, de lo que concluyen que el medio no provoca granuloma de cuerpo extraño u obstrucción total, por lo que considera al medio ideal para su uso en histerosalpingografía.

Sin embargo Kantor, Kamohlz y Smith (25) informan de -- una lesión granulomatosa de cuerpo extraño y afirman que las evidencias circunstanciales indican que Salpix fue la substancia que provocó dicha reacción.

Al inyectar Salpix en la cavidad peritoneal de ratones y aún,

cuando fueron sacrificados después de cinco meses, no observaron ninguna reacción, por lo que concluyen que probablemente esta reacción sea -- poco común.

En 1961 Rubin (56), trata de reproducir granulomas en animales de experimentación fracasando en dicho intento. Se han informado de pocos efectos colaterales aparte de dolor similar al ocurrido durante la menstruación. Sheach (60), encontró que Salpix produce menos dolor que Biligarfin Forte o Diaginol viscoso, no así Grossman (22) que dice que el Urografin produce menos dolor. Contrario a esto Griffiths (21) encuentra a Salpix como productor de menos efectos laterales (particularmente calor) y de igual valor diagnóstico que el Urografin.

Henry y Hunter (23) concluyen de 185 exámenes que Salpix -- en histerosalpingografía es completamente inocuo y no produce reacciones granulomatosas, siendo ideal la viscosidad de la substancia.

Dosis: La dosis empleada es de 25 ml. al 30% y de 50 a 70% en pacientes obesos y el tiempo que transcurre para obtener buenas -- exposiciones es de 5 a 15 min.

Urografía y Nefrografía: En 1950, Mallinkrodt Chemical -- Works (68), introdujo el Urokón Sódico siendo ampliamente aceptado y -- comparado con otros medios de contraste.

Los primeros estudios farmacológicos con Urokón al 70% fueron hechos por Veldkamp et al (69), e indican una baja toxicidad en perros y monos.

Byrne y Melick (8), investigaron el efecto de la inyección local en cobayos, y no observaron reacción tisular o necrosis, obteniendo -- pielogramas satisfactorios sin reacciones indeseables.

Walsh, Gittes y Lecky al estudiar la toxicidad renal del Acetrizoato Sódico en ratas inducidas experimentalmente a Necrosis tubular -- aguda e hidronefrosis, provocando daño renal en el 60% de las ratas pertenecientes al primer grupo y en el 100% de las ratas pertenecientes al segundo.

Según Porporis et al (51), el empleo de Urokón al 70% significa un aumento en el contenido de Yodo que se traduce en mejores Uro-- gramas y nefrogramas que los obtenidos con compuestos yodados menos -- concentrados.

Bohne y Christeson (5), hacen una evaluación química del Urokón al 70% con el fin de justipreciar su uso en Nefrograffa y Pielografía intravenosos, concluyendo que esta preparación constituye un medio nefrográfico excelente, ya que en el estudio pielográfico se presentaron algunas reacciones, las cuales se pudieron reducir al mínimo con el empleo de antihistamínicos, siendo las reacciones más frecuentes con el empleo de Urokón al 70%, que en el empleo de Urokón al 30%.

Parece ser que el Urokón al 30% es la preparación comercial óptima (47), produce la mitad de las reacciones provocadas por otros compuestos comerciales y producen pielogramas por lo menos son tan de buena calidad que los obtenidos con otros medios de contraste (45, 46).

Wall y Rose (70), tomando las radiografías pocos segundos después de la administración de altas cantidades del medio de contraste, descubriendo fortuitamente, que los pielogramas posteriores eran de calidad superior.

Nesbit y Nesbit (47), afirman que con el empleo de Urokón al 70% se obtienen pielogramas de excelente calidad en la mayoría de los casos y un mínimo de reacciones indeseables, aún en individuos con alteraciones en la función renal.

Robbins et al (54), comparan el Urokón al 30% con Diodona, al 35% concluyeron que las densidades provocadas por ambos medios eran iguales, pero que el Urokón se excretaba más rápidamente observándose con este medio una menor incidencia de efectos vasomotores.

Nesbit y Lapidis (45, 46), Robbins et al (54), Cave et al (9), Richardson y Rose (52), Smith y Ranger (62), Neuhaus et al (48), están de acuerdo en que el Urokón es menos tóxico que la Diodona o Yodoxil y que su cualidad radiográfica está a la par de ellos.

Keats (26), prefiere el uso de la Diodona al Acetrizoato de Sodio en estudios pielográficos considerando que los pielogramas obtenidos con el primero fueron mejores que los obtenidos con Acetrizoato de Sodio, aún cuando este último produjo sombras más densas, el llenado de Pelvis y Calices no fue satisfactorio como el obtenido con Diodona. Pien<sup>sa</sup> que el hecho de la menor diuresis provocada por el Acetrizoato es debida a un llenado más pobre, por lo que cree necesario el empleo de una mayor cantidad de Acetrizoato. Sin embargo en estudio posterior hecho por este autor y en el que compara al Diaginol al 70% con Diodona hace resaltar el mayor efecto diurético del Diaginol y que la densidad de las sombras usando el 70% de Diaginol fue mayor a las obtenidas con Diodona. (27).

También compara el Diaginol al 70% con el Diaginol al 30% -- encontrando superior el Diaginol a mayor concentración (27). Barry y -- Rose (2), obtienen siempre una mayor incidencia de reacciones tóxicas -- en el empleo de la solución más concentrada, aún cuando los pielogramas son de buena calidad.

Thompson (65), emplea el Thixokon en 200 uretrogramas -- satisfactoriamente sin ningún efecto indeseable sistémico o local. Glenn (19), al emplear el Thixokon (que es Acetrizoato de Sodio hecho viscosos por la adición de amilopectina), inyectado intraperitoneal o intravenosa-- mente, sin producir efectos tóxicos. El medio puede perder su opacidad si se expone a la luz del día por períodos prolongados.

Las reacciones al medio de contraste más frecuentemente -- informadas son: Enrojecimiento de la cara (o bochorno) (2, 9, 10, 47) -- aquí cabe recordar que en el choque anafiláctico se encuentran engloba-- das reacciones tales como dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómitos, -- elevación de temperatura, urticaria, palidez, sudoración, debilidad, en-- tumecimiento de labios, convulsiones ligeras, tos, dificultad respiratoria y palpitaciones. Otras reacciones informadas son dolor en el hombro -- (2, 5, 10, 76).

Youngblood, Williams y Tuggle (75), informan de un choque anafiláctico con desenlace fatal y un caso severo en el que el paciente se -- recuperó.

Durante un estudio comparativo hecho por Culp, Van Epps -- y Edwards, en el que emplean Urokón Sódico, informan una muerte ocu-- rrida en la urografía excretora, pero el autor no especifica cuál fué el -- motivo de esta fatalidad.

Estos dos son los únicos informes de casos fatales que en-- contré en la literatura, con el empleo del Urokón Sódico al 70% en exáme-- nes Urográficos.

Un informe muy interesante es el publicado por Beall et al -- (3), en el cual queda asentado que la inyección de Urokón provocó cons-- tricción inmediata de las arterias renales con disminución inmediata del -- flujo sanguíneo renal y depresión de la velocidad de filtración glomerular, la función renal se normaliza en pocos días, sin embargo, podría ser -- afectada permanentemente si grandes cantidades del compuesto alcanza-- rán el parenquima renal y concluyen que 30 ml de Urokón al 70% no provo-- ca daño renal en el hombre a menos que sea inyectado directamente den-- tro de la arteria renal.

A pesar de que en la mayoría de los informes publicados ha-

blan casi siempre de una o más de las reacciones colaterales, Lapidés y Boyde (31), no observaron reacciones urticariales, ni asmáticas en --- 1,281 pacientes a los cuales se les administró benadril intravenoso inme-  
diatamente antes de la inyección de Urokón.

Se puede considerar como regla general que las complica--  
ciones encontradas con el uso de este medio de contraste en urografía --  
son casi siempre ligeras y pasajeras por lo que el paciente se puede re-  
cuperar rápidamente.

#### EXAMEN GASTRO INTESTINAL. -

Wilma (74), compara el Urokón Sódico con Sulfato de Ba--  
rio en estudios Roentgenográficos del tracto Gastrointestinal, concluyen-  
do que el uso de una solución al 30% ó 70% de Urokón en el estudio Roent-  
genográfico del tracto Gastrointestinal, tiene aplicación en ciertos casos  
en el que está contraindicado el empleo de suspensiones de Sulfato de Ba-  
rio. Siendo el Urokón menos denso, el revestimiento de la mucosa es --  
menos adecuado, según este autor tiene ventajas en la visualización del -  
intestino, como en casos de dilatación del mismo, afunción, fístulas, ca-  
vidades de abscesos, perforaciones y en el colon en caso de colitis ulce-  
rada, y de acuerdo con Davis (14), tiene como principales desventajas --  
su precio que es extremadamente elevado comparado con el del Sulfato -  
de Bario, encontrándolo este último autor útil y práctico en niños y ano-  
ta como ventajas su baja viscosidad y toxicidad, y el hecho de no conden-  
sarse.

En el segundo informe hecho por Davis y colaboradores --  
(13), mostraron que el Urokón Sódico era ligeramente absorbido del in-  
testino, pudiéndose detectar pequeñas úlceras no perceptibles con la co-  
mida de Bario convencional, y afirman que no es tóxico cuando accidental-  
mente introducido en el tejido o cavidades, lo encuentran ideal en ni-  
ños debido al pequeño volumen fluido que sería inadecuado para el llena-  
do del estómago en pacientes adultos.

#### HEPATOGRAFIA. -

Rigler, Olfelt y Krumbach (53), empleando Urokón Sódico  
al 70% y mediante la inyección rápida en la aorta al nivel de la décima -  
primera vértebra dorsal, obtuvieron una opacidad bastante buena del --  
hígado y bazo, revelándose el tamaño, la forma y algunos detalles de --  
la estructura interna del hígado, de las arterias hepáticas y de la vena  
porta, observaron que en casos de cirrosis hepática, la opacidad se en-  
contraba considerablemente disminuída.

## COLECISTOGRAFIA. -

Orloff (49) emplea el Urokón Sódico al 70% en colecistografía intravenosa y observa que el grado de opacidad de los colecistogramas es inversamente proporcional a la función renal, ya que la concentración del medio en la vesícula biliar fue más alta (y más adecuada) en pacientes con función renal disminuída, y aún en casos de función renal normal, la opacidad de la vesícula es de visualización suficiente, pero no se consideran de valor diagnóstico.

## ANGIOGRAFIA. -

Segclov (59), efectúa un estudio comparativo con Diaginol y Diodona al 70%, aún cuando ambos medios le proporcionaron un contraste satisfactorio, este autor prefiere el empleo de Diaginol, ya que produce menos incomodidad al paciente y por lo tanto la tendencia a la anestesia es menor.

Gass y Jacobson (18), establecen que en el empleo del Urokón Sódico no encuentran más alteraciones que las observadas en el empleo de Diodrast, y en el apéndice informan que habían realizado 200 arteriogramas sin ningún efecto neurológico permanente.

Lin y asociados (32) publicaron una investigación similar, obteniendo menos complicaciones y menor incomodidad con Urokón.

Odén (50), en el estudio comparativo que el autor hace con Triurol y Umbradil, aconseja por los resultados obtenidos, el empleo del primer medio para estudios angiográficos.

Sin embargo Bloor et al (4) y Whiteleather et al (73), encuentran que el Yodopiracet produce menor daño a la barrera hematoencefálica que el Acetrizoato de Sodio.

Stokes y Butcher (63, 64), informan de un caso en que el material se inyectó accidentalmente en el espacio subaracnoideo durante la realización de un aortograma traslumbar, esto provocó en el paciente alteraciones sin importancia como contracciones involuntarias en las piernas, dolor de espalda y cuello, recuperándose en 3 días, no exhibiendo evidencia de alguna alteración neurológica permanente.

McAfee (43), sufrió en dos ocasiones este mismo tipo de accidente durante la realización de 11, 116 aortogramas abdominales y no observó anomalías neurológicas posteriores.

Otro tipo de accidente ocurrido por la inyección del mate---

rial de contraste es la extravasación retroperitoneal y que Oreery cita como causa de lesión del cordón espinal.

Killen y Foster (29), afirman que el Urokón tiene extrema toxicidad sobre el sistema nervioso central, demostrándolo experimentalmente otros autores (28, 40, 66).

Abrams (1), observó que cuando el medio de contraste empleado tenía una concentración del 70% o más, las complicaciones neurológicas fatales se presentaron dos a tres veces más frecuentemente que cuando se usaba una concentración del 50% o menos. Killen y Foster (29), opinan que el efecto tóxico del material de contraste era directo sobre las células nerviosas y lo confirman en un estudio posterior (30) en el que comparan el efecto de la inyección aórtica del Urokón a diferentes concentraciones, y de acuerdo con Abrams, establecen una relación íntima entre el daño provocado y la concentración de acetrizoato inyectado.

Los efectos comúnmente informados en Angiografías con Acetrizoato Sódico son alteraciones respiratorias, neurológicas y algunas circulatorias. Se han publicado casos de Hemiplegía (18, 57), efecto vasodilatador con caída de la presión (7, 24, 33, 38, 44, 52, 72), inconciencia pasajera (32), lesión en el cordón espinal (67), Bradicardia (20), Afasia (18, 57), Erupción cutánea (59), Daño en la barrera hematoencefálica (4, 67, y 17), parálisis en las piernas (29), azotemia o daño renal (11, 30), muerte (57).

#### Discusión. -

El empleo de la sal Sódica del Acido Acetrizoato ha sido muy discutido, y los informes que he recogido al respecto presentan gran variabilidad de opiniones. Mientras que algunos autores recomiendan el empleo de este medio, haciendo hincapié en su cualidad de contraste y su baja toxicidad (6, 16, 39, 58, 61), otros autores prefieren algún otro medio de contraste de cualidad radiográfica semejante pero que ellos consideran menos tóxicos (4, 15, 66, 67).

En realidad la mayoría de los informes aquí citados están de acuerdo en el empleo del Acetrizoato Sódico en los diversos estudios radiográficos y es mucho mayor el número de informes que recomiendan su empleo que el número que antagoniza.

## BIBLIOGRAFIA

## B I B L I O G R A F I A

1. - Abrams, H. L. Radiology, 68, 812, 1957.
2. - Barry, C. N., and Rose, D. K. J. Urol. 69, 849, 1953.
3. - Beall, A. C., Crawford, E. S., Couves, C. M., De Bakey, and Moyer, J. H. Surgery 43, 364, 1958.
4. - Bloor, B. M., Wrenn, F. R. and Margolis, G. J. of Neurosurg., 8, 585, 1951.
5. - Bohne, W. A. and Christeson, W. W. Radiology, 60, 401, 1953.
6. - Boyce, W. H., Detar, J. H. and Vest, S. A. Surg. Gynec. and Obstet. 96, 471, 1953.
7. - Broman, T., and Olsson, O. Acta Radiol. 46, 346, 1956.
8. - Byrne, J. E. and Melick, W. F. Urol. Cutan. Rev., 55, 193, 1951.
9. - Cave, P., Burfield, G. A. and Rankin, J. A. Brit. J. Radiol. 26, 548, 1953.
10. - Cave, P., Burfield, G. A. and Rankin, J. A. Brit. J. Radiol. 29, 166, 1956.
11. - Crawford, W. E., et al. Surg. Gynec. & Obstet. 104, 129, 1957.
12. - Creevy, C. D. and Price, W. E. Radiol. 64, 831, 1955.
13. - Davis, L. A., Kee-Chang, H. and Pirkey, E. L. J. Am. Méd. Ass., 160, 373, 1956.
14. - Davis, L. A. South. Med. J., 49, 1011, 1956.

15. - Deterling, R. A. Surg., 31, 88, 1952.
16. - Dotter, Ch. T. En comunicación personal a Boyce.
17. - Efsen, F. Acta Radiol. 4, 47, 1966.
18. - Gass, H.H. and Jacobson, S.D. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 69, 428, 1953.
19. - Glenn, J.F. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 80, 631, 1958.
20. - Greitz, T. Acta Radiol. Suppl. 140, 1956.
21. - Griffiths, H.J.L. Brit. J. Radiol. 42, 835, 1969.
22. - Grossman, M.E. Brit. J. Radiol. 19, 178, 1946.
23. - Henry, G.W. and Hunter, R.G. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 84, 924, 1960.
24. - Kagström, E., Lindgren, P. and Törnell, G. Acta Radiol. 50, 151, 1958.
25. - Kantor, H.I., Kamholz, J.H. and Smith, A.L. Obst. and Gynec. 1, 171, 1956.
26. - Keats, P.G. Brit. J. of Radiol. 27, 236, 1954.
27. - Keats, P.G. Documento leído a Radiological Section Royal Society of Medicine. Feb. 18, 1955.
28. - Killen, D.A., Lance E.M. and Owens, G. Surg. Forum, 9, 337, 1958.
29. - Killen, D.A., Foster, J.H. Surg. 152, 211, 1960.
30. - Killen, D.A., Foester, J.H. Arch. of Surg. 87, 650, 1963.
31. - Lapidés, J. and Boyd, R.E. J. of Urol. 75, 1016, 1956.
32. - Lin, P. et al J. of Neurosurg. 10, 367, 1953.
33. - Lindgren, P. Acta Physiol. Scand. 42, 5, 1958.
34. - Lindgren, P. and Törnell, G. Acta Radiol. 49, 425, 1958.

35. - Lindgren, P. and Uvnäs, B. Acta Physiol. Scand. 32, 259, 1954.
36. - Lindgren, P. Nordenström, B. and Törnell, G. Acta Chir. Scand., 117, 1959, Suppl. 245, pp. 351.
37. - Lindgren, P. and Saltzman, G. F. Acta Radiol. 57, 341, 1962.
38. - Lindgren, P. Acta Radiol. 56, 423, 1961.
39. - Maluf, N.S.R. and Cornelia B. McC. Am. J. of Roentgenol. and Rad. Therapy, 73, 533, 1955.
40. - Margolis, G. et al J. of Neurosurg. 16, 390, 1959.
41. - Martindale, The Extra Pharmacopcein 801-802. I, 24 London 1958.
42. - Merck Index 17th Ed. 943, Merck & Co. Inc. Rahwayin J. U.S.A. 1960.
43. - McAfee, J.G. Radiology, 68, 825, 1957.
44. - Nahas, G.G. et al Presse méd. 63, 1155, 1955.
45. - Nesbit, R.M. and Lapidis, J. J. Urol. 63, 1109, 1950.
46. - Nesbit, R.M. and Lapidis, J. Univ. Mich. Hosp. Bull., 16, 37, 1950.
47. - Nesbit, R.M. and Nesbitt, T.E. J. Urol., 70, 332, 1953.
48. - Neschaus D.R. Christman A.A. and Lewis, H. C. J. Lal. en Clin. Méd. 35, 43, 1950.
49. - Orloff, T.L. Arch of Surg. 71, 620, 1955.
50. - Oden, S., Acta Radiol. 43, 97, 1955.
51. - Porporis, A.A. et al Radiology, 60, 675, 1953.
52. - Richardson, J. F. and Rose, D.K. J. of Urol. 63, 1113, 1950.
53. - Rigler, L.G., Olfelt, P.C., Krumbach, R.W. Radiology, 60, 363, 1953.

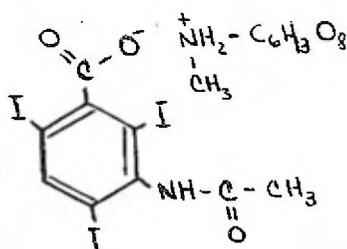
- 54.- Robbins, L. L. et al. Radiology, 56, 684, 1951.
- 55.- Rubin, I. C., Myller, E. and Hartman, C. G. Fertil and Steril. 4, 357, 1953.
- 56.- Rubin, I. C. J. Obstet. Cyneec. Br. Commonw, 62, 818, 1961.
- 57.- Seaman, W. B. and Shwartz, H. G. Arch. of Surg. 67, 741, 1953.
- 58.- Seaman, W. B. and Shwartz, H. G. J. Missouri M. A., 94, 553, 1952.
- 59.- Segclov, J. N. J. of Neurosurg. 13, 567, 1956.
- 60.- Sheach, J. M. J. Fac. Radiol. Lond. 29, 677, 1959.
- 61.- Simril, W. A. Scott, W. G. and Seaman, W. B. Am. J. of Roentgenol. and Rad. Therapy, 71, 762, 1954.
- 62.- Smith, W. W. and Ranger, H. A. Am. J. Physiol. 123, 720, 1938.
- 63.- Stokes, J. M. and Butcher, H. R. Arch. Surg. 75, 770, 1957.
- 64.- Stokes, J. M. En comunicación personal a Killen y Foster.
- 65.- Thompson, I. M. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 80, 627, 1958.
- 66.- Tindall, G. T. et al J. of Neurosurg. 15, 37, 1958.
- 67.- Törnell, G. Acta Radiol. 1, 932, 1963.
- 68.- Urokon, Estudios dirigidos por el Dr. Armstrong, W. R. y Darline Hilker de los Laboratorios Mallinckrodt Chemical Works.
- 69.- Veldkamp, W., Kum, B. and Seevers, H. H. Informe privado para Mallinckrodt Chemical W.
- 70.- Wall, B. and Rose, D. K. J. Urol. 66, 305, 1951.
- 71.- Walsh, P. C., Gittes, R. F. and Lecky, J. W. Radiology, 97, 33, 1970.
- 72.- Weatherall, M. Brit. J. Radiol. 15, 129, 1942.

73. - Whiteleather, J. E. and De Saussure, R. L. Radiology, 67, 537, 1956.
74. - Wilma, J. Radiology, 64, 867, 1955.
75. - Yongblood, V.H. Williams, J.O. and Tuggle, A. J. Urol. 75, 1011, 1956.
76. - Zink, O. C. Informe privado a Mallinckrodt Chemical Works.

## V A S U R I X

Cabe hacer mención especial a un medio de contraste que ha pesar de ser ampliamente utilizado en clínicas y hospitales, no existen — en México publicaciones suficientes para ser recopiladas. Por lo que a continuación se expondrán una serie de datos y autores que nos darán idea de las propiedades de dicha preparación como medio de contraste radiológico.

El Vasurix es la sal de metilglucamina del ácido Acetrizoico cuya fórmula es:



Como se puede observar en la fórmula, los tres átomos de halógeno proporcionan a la molécula un contenido de 50.7% de yodo.

La solución isotónica de Vasurix contiene 12.5% del medio radiopaco que corresponde a 6.34% de yodo.

El Vasurix puede ser obtenido en soluciones hasta de 100% - p/v perfectamente incoloras con cierta tendencia a cristalizarse, pero se presenta comercialmente también al 76% P/V y al 50% P/V que contienen respectivamente 50%, 38% y 25% de yodo.

El pH de las soluciones es de 7 o muy próximo a este. La dosis letal media determinada por inyección intravenosa es aproximadamente de 12 g/Kg.

Cuando el medio es inyectado por vía venosa, se elimina rápidamente y casi exclusivamente por vía renal.

Aún cuando en México, esta sea una preparación de contras-

te bastante empleada en Angiocardiografía, no encontré informes de experiencias clínicas o de diagnóstico, ni de efectos colaterales severos o de accidentes.

ACIDO DIATRIZOICO

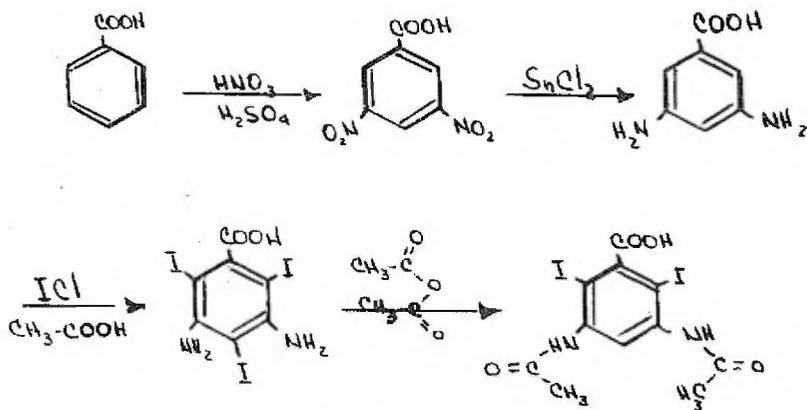
## ACIDO DIATRIZOICO

(DIATRIZOATO DE SODIO Y DIATRIZOATO DE METILGLUCAMINA)

El Acido Diatrizico no se emplea directamente como medio de contraste; lo que realmente se usa son las soluciones de sus sales, — ya sea su sal sódica o de metilglucamina o mezcla de ambas.

Preparación: Puede ser preparado nitrando el ácido benzóico en 3 y 5, después reducirlo con cloruro estanoso para obtener el ácido diaminado. La yodación se lleva a cabo con mono cloruro de yodo en medio acético y la acetilación de los grupos aminos con anhídrido acético.

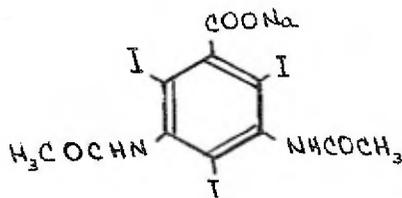
Reacción:



### DIATRIZOATO SODICO

Nombres: Sal Sódica del Acido 3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzóico; 3,5-diacetamido-2,4,6-triyodo benzoato de sodio (60, 63), - Diatrizoato Sódico.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:  $C_{11}H_8I_3N_2NaO_4$  (63)

Peso molecular: 635.92 (63)

Aspecto: Agujas rómbicas de sabor ligeramente salado.

Solubilidad: Tiene un punto de fusión con descomposición a 261-262°C; es soluble en agua y tiene un pH de 7.0 a 7.5 en sus soluciones al 50%. Las soluciones se vuelven turbias al enfriarse o bien pueden formar un precipitado que desaparece a temperatura ambiente.

Preparaciones comerciales: a) hypaque sódico.

Contenido en yodo: 59.87%

#### DIATRIZOATO DE METILGLUCAMINA

Nombres: 3,5 diacetono-1,4,6 Triyodobenzoato de metilglucamina;- la sal de metilglucamina del ácido urográfico, diatrizoato -- de metilglucamina, cardiografín, gastrografín, renografín.

Preparación de la Sal de Metilglucamina: Esta se lleva a cabo hacien--

do reaccionar cantidades equimoleculares de ácido diatrizóico y metilglucamina.

Fórmula condensada:  $C_{11}H_9I_3NO_3 \cdot C_7H_{17}NO_5$  ( $C_{18}H_{26}I_3N_3O_9$ )

Peso molecular: 809

Aspecto: Agujas rómbicas de sabor ligeramente dulce; tienen un punto de fusión con descomposición a 189-193°C; son muy solubles en agua.

Punto de fusión: Punto de fusión con descomposición a 189-193°C.

Solubilidad: Es muy soluble en agua.

Preparaciones comerciales:

- a) Hypaque
- b) Cardiografin
- c) Gastrofin
- d) Renografin

Contenido de yodo: 47.04%

Preparaciones comerciales de mezclas hechas a base de la sal sódica y metilglucamina: Las preparaciones de este tipo son muchas dependiendo de la concentración de ambas sales, por lo que aquí citaré las más empleadas:

- a) Hypaque M 90
- b) Renografin 76
- c) Renovist
- d) Urovison

*urografia  
Dugliozzopio  
y aneurisma abdominal.*

Eliminación: Nogrady y Dunbar (70) estudian la excreción renográfica en el infante durante el primer mes de vida y concluye que la excreción del medio de contraste inyectado por vía intravenosa es prolongado, consiguiéndose una concentración máxi

ma en la orina en aproximadamente 1 a 3 horas.

Se sabe que los medios de contraste derivados del ácido benzoico yodado son excretados por vía urinaria y biliar (50) los urográficos por los riñones principalmente, mientras que los colecistográficos lo son a través del hígado.

Salzman y McClintock (81) demuestran que el intestino delgado es una ruta adicional en la excreción del Diatrizoato, el cual administrado por vía intravenosa, a dosis altas, se excreta en suficiente concentración por la pared del intestino delgado para visualizar una estructura por medio de un mecanismo de transporte activo en lugar de la difusión pasiva. Si el mecanismo fuese pasivo se podría esperar que ocurriese la absorción tan rápidamente como la excreción pero no hay absorción significativa (38).

Hoppe (38), trabajando con gatos, suministrando el medio por vía intravenosa, observó la opacificación del intestino; el mismo efecto fue observado por Neuhauser (68) en niños. Heck y Chandler (34) informan de una joven con insuficiencia y osteodistrofia renales, en el cual fracasaron en la visualización del tracto urinario; sin embargo 5 horas después se visualizó el colon.

Otros ejemplos de visualización del intestino delgado en pacientes con insuficiencia renal fueron mostrados a Salzman y McClintock por Algie (3) e incluye un caso donde la opacidad del intestino fue interpretado erróneamente, como un ureter dilatado por Taybi (91).

#### Usos:

- a) Urografía
- b) Angiografía
- c) Examen Gastrointestinal.

Urografía: La dosis empleada es generalmente de 20 ml. al 45% por vía intravenosa. En pielografía se prefiere la sal al 25%, siendo esta la dosis usual y los mejores resultados se obtienen cuando la impresión radiográfica se hace 5, 10 ó 15 minutos después.

Estudios farmacodinámicos efectuados en ratas, ratones, perros, gatos, monos (49) han demostrado que el Hypaque tiene excelentes propiedades opacificantes, muy baja toxicidad y un alto grado de tolerancia.

Uihlein (98) afirma que los efectos secundarios predominantes observados son los que están relacionados con la respiración que puede variar de una apnea pasajera a un paro respiratorio; este efecto ha sido ob-

servado también en perros (99).

Mullady y asociados (65) estudiaron el efecto del diatrizoato sódico en la función renal en perros, administrándoles el medio de -- contraste en la arteria renal izquierda encontrando que la función del riñón izquierdo disminuía considerablemente, observándose esta reduc-- ción más marcada 4 días después de la inyección.

Gilbert, Hogan y Jones (28), después de observar 3 muertes por necrosis hemorrágica renal después del uso de diatrizoato sódico por vía intravenosa, afirman que el medio de contraste es un agente - potencial nefrotóxico.

Muchos autores han hecho estudios comparativos entre el diatrizoato sódico y meglumínico contra otros medios de contraste empleados en urografía. Leeming (53) hace una comparación en relación a la frecuencia con que se presentan los efectos colaterales, observando que para el Hypaque 50 se presentan dichas reacciones en un 51% mientras que para el Conray 60 fue de 34%.

Un estudio similar a este es el informe de Beales, Pearson y Saxton (4) empleando Urovison y Conray, observaron que el 94% de -- los pacientes tratados con Urovison presentaron reacciones ligeras y -- 87% de los pacientes tratados con Conray presentaron reacciones tales - como incomodidad en el sitio de la inyección, dolor en el miembro inyectado, náusea, sabor desagradable, debilidad, erupción de la piel.

Dotter y Judkins (16) publican los resultados obtenidos de un estudio doble ciego comparando la sal de metilglucamina del ácido iotalámico con la sal sódica del ácido diatrizóico en 200 urogramas consecutivos y encontraron en términos de efectividad urográfica y efectos colaterales relacionados con la urografía que estos dos compuestos son indistinguibles.

Nesbit y Morrow (67) hacen un estudio comparativo entre el Hypaque, Miokon y Urokon; encontraron a los dos primeros muy similares en lo que respecta a calidad pielográfica y efectos colaterales, - siempre ambos compuestos superiores a Urokon.

Jones, Steinbach y Raphael (42) efectuaron un estudio comparativo entre el diatrizoato sódico y el acetrizoato sódico, encontrando mejor calidad en los urogramas hechos con el primer radioopaco, pero siempre con una mayor incidencia de reacciones colaterales que con el acetrizoato sódico. Mientras que Seedorf y Bradfield (85), comparando los mismos compuestos, encontraron que el diatrizoato produjo mejores urogramas con menores efectos colaterales que el acetrizoato.

Hoffman y colaboradores (36) encontraron como medio de elección al Diatrizoato en un estudio comparativo hecho con acetrizoato, diprotrizoato y diatrizoato sódico.

Hale (32) encuentra al Hypaque superior en calidad radiográfica y con efectos menores a la diodona.

Al comparar Rollins y asociados (76) Hypaque con el Yodoxil establecen que se obtienen películas de valor diagnóstico mayor con Hypaque; Walker (103) obtuvo resultados similares.

Green (30) encontró una eliminación más rápida con el Hypaque que con Diaginol (acetrizoato), siendo menores las reacciones; -- para el Hypaque y la calidad radiográfica de ambos superior a la diodona.

Frei (25) comparando la diodona, yodoxil y urografín encuentran que este último combina las ventajas de la diodona (libre de -- irritación venosa) y el yodoxil (libre de efectos colaterales), produciendo mejores imágenes radiográficas.

Lea (51) compara las propiedades clínicas del urografín y diaginol y concluye que el primero produce pielogramas de mejor calidad pero recomienda no debe ser inyectado rápidamente.

Se han hecho un gran número de intentos comparativos en relación a los efectos colaterales provocados por este agente como medio urográfico existiendo una amplia variación en los resultados; por -- ejemplo, Lentino y asociados (54) encontraron que el 23.5% de los pacientes a los que se les administró Hypaque 50 presentaron efectos colaterales, mientras que Macht y colaboradores (57), empleando el mismo agente de contraste, encontraron una incidencia de solamente 7.2% -- y Lowman y asociados (55) encontraron el 13.7%. Coleman y colaboradores (11) encontraron que el 1.68% de las reacciones observadas --- eran reacciones alérgicas, siendo la mayoría de estas reacciones dérmicas.

Los síntomas informados son: incomodidad y dolor en el sitio de la inyección, sensación de calor, náusea, sabor desagradable, debilidad, erupción de la piel. Nosaquo (69) informa de reacciones -- que califica de agudas y explosivas caracterizadas por uno o varios de los siguientes síntomas: náusea, vómito, urticaria, reacciones alérgicas, edema laríngeal, cianosis, vértigo, broncoespasmo, edema pulmonar, paro respiratorio o cardíaco. También se han informados síntomas tales como confusión, tos, estornudos.

Son muchos los autores, que reportan una o más de las reac

ciones anotadas arriba (4, 6, 7, 11, 13, 15, 16, 30, 32, 35, 36, 42, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 61, 64, 67, 69, 70, 76, 77, 78, 79, 84, 85, 91, 94, 103, 104, 105, 107).

Prasteholm, Bojsen-Moller y Larsen (72) encontraron una incidencia de 9.5% de dichos efectos en el empleo de Urovisión. A pesar de que la mayoría de las reacciones colaterales son ligeras, este medio -- de contraste ha provocado desenlaces fatales, Nosaquo (69) en la recopilación que hace de 57 informes en los que el medio de contraste fue el Renograffn 60, informa de 3 muertes; dichos informes fueron recibidos por la Am. Med. Assoc. entre el 1 de enero de 1963 y el 15 de julio de 1967.

Gross, McDonald y Waterhouse (31) publicaron un caso de -- anuria después del uso de Renograffn como medio de contraste urográfico, el paciente presentó mieloma múltiple desenbocando en la muerte. Aún -- cuando es frecuente la anuria en pacientes con mielomas, estos autores -- creen que su informe es el primero en el que queda asentado dichos casos con el empleo de diatrizoato de metilglucamina.

Gilbert, Khoury, Hogan and Jones (28) informan de 3 muer-- tes en niños encontrando en la autopsia necrosis hemorrágica renal des-- pués del uso intravenoso de diatrizoato sódico.

En cuanto a calidad de radiografías impera un criterio casi -- absoluto y la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que el -- diatrizoato, ya sea sódico o meglumínico, produce radiografías con valor diagnóstico satisfactorio (25, 30, 32, 36, 42, 51, 67, 85).

Examen Gastrointestinal: Robinson y Levene (75) piensan que la administración oral de Renograffn fue tan buena o mejor que la del sulfato de bario en la demostración del patrón de la mucosa del estómago y duodeno, observando pérdida de la densidad radiográfica después del -- paso del Renograffn a través del intestino delgado. Shehadi (87) tam-- bién notó pérdida de la densidad radiográfica del Hypaque y Gastroffn en -- el intestino delgado y piensa que la introducción de los medios de contras-- te hidrosolubles representan un pilar en la roentgenología gastrointesti-- nal y nunca informó que este tipo de medios haya sido inferior al Bario. -- Más recientemente Vest y Margulis (100) aconsejan el uso del Hypaque -- en el estudio de pacientes con síntomas abdominales en el período post-- operativo y piensan que el diagnóstico de obstrucción mecánica se justifi-- ca si el Hypaque no ha llegado al colon 4 horas después de su ingestión y -- lo confirman en un artículo posterior (101) con experimentos hechos en -- perros.

Epstein (20), empleando Hypaque y Renograffn a avarias -- concentraciones, diagnóstica acertadamente obstrucción parcial o total --

al observar la retención del medio de contraste en el colon.

Jacobson, Shapiro y Poppel (41) recomiendan el uso de Renografin oral en una amplia variedad de padecimientos del tracto gastrointestinal y afirman que no encontraron contraindicaciones significativas.

Ostrum y Heinz (71) emplean el Hypaque tan exitosamente y afirman que el Bario, en los casos de posible obstrucción intestinal no es el medio de contraste ideal.

De acuerdo con Shehadi (87), Davis (14) al emplear Urokón e Hypaque en exámenes del tracto gastrointestinal en niños, afirman que los compuestos radioopacos hidrosolubles son de gran valor en este tipo de estudio, calificándolo superior a las mezclas de Bario, anotando como ventajas, su baja viscosidad y que no coagula como el alimento de Bario. En un trabajo hecho posteriormente por Davis y colaboradores (15) confirman los resultados anteriores obtenidos, haciendo hincapié en las ventajas obtenidas por el empleo de medios radioopacos hidrosolubles.

Sin embargo Nelson, Christoforidis y Roenigh (66) al hacer un estudio comparativo entre Gastrofin y Micropaque (compuesto de Bario) en el tracto gastrointestinal de perros, observan que el compuesto de Bario fue superior al compuesto de yodo provocando este último mayor número de complicaciones; sin embargo los autores de este trabajo lo recomiendan en casos de perforación del tracto gastrointestinal.

Angiograffa: Dosis: Se emplea una solución al 25%, siendo la dosis usual de 5 a 10 ml.; las impresiones radiográficas se llevan a cabo bajo control fluoroscópico.

En comunicación personal de Hopp (37) a Broadbridge (8) le informa sus resultados experimentales en conejos a los cuales les administró el medio de contraste por función carotídea, encontrando que el Hypaque produjo menor daño a la Barrera Hematoencefálica que la diodona, el acetrizoato o la sal diatrizóica de metilglucamina; sin embargo no tó más marcados los disturbios respiratorios con el Hypaque.

Harrington y Wiedman (33) estudiaron el efecto del medio de contraste sobre la permeabilidad capilar con Hypaque M90, con Renovist y Renografin 60, administrados por vía intracapilar, y observaron que los cambios en la permeabilidad provocados por el Renovist son comparables a las producidas por la solución salina fisiológica, mostrando mayor cambio en la permeabilidad Hypaque M90 Renografin 60 Hypaque 50 Renovist.

Algunos autores han comparado el efecto de las sales sódicas y meglumínicas del diatrizoato; Adams y Paulin (1) no encontraron diferencia en la toxicidad entre ambas. Fisher y Cornell (21), Vosse (102) y Whiteleather (104) concluyen que las sales de metilglucamina o mezclas de la sal sódica y metilglucamina eran mejor toleradas por su más baja toxicidad que la sal sódica del ácido diatrizóico.

Estudios previos revelaron que de todos los medios aortográficos comercialmente aceptados, hasta 1962, Hypaque y Angio Conray poseen los menores potenciales nefrotóxicos (23, 43, 86), observando mayores ventajas en el empleo del Angio Conray, ya que su viscosidad es mucho menor (24, 86) y que el Hypaque produce mayor daño renal y generalmente azotemia, por lo que se aconseja el uso de Angio Conray (74). Hasta muy recientemente los compuestos de diatrizoato fueron considerados los más seguros en lo que respecta a toxicidad renal y neural (19, 23, 27, 37, 40, 44, 45, 46, 47, 48, 52, 59, 82, 83, 92, 96).

Grayson y colaboradores (29) y Fujii y asociados (26) encuentran una menor incidencia de necrosis muscular cuando se inyecta Hypaque en las ramificaciones menores de la arteria mesentérica que cuando se hace lo propio con Miockón al 50%.

Cooley, Schreiber y Brown (12) encuentran que uno de 19 perros inyectados con Renograffin 76 en la arteria mesentérica presentó infarto localizado en el intestino, en donde la irrigación sanguínea se hallaba comprometida por ligazón de algunos vasos mesentéricos pequeños, y concluyen que el Renograffin es una sustancia inocua. Este mismo efecto fue observado por Berg y asociados (5) y en la circulación central por Fisher y colaboradores (22) y Tindall y asociados (95).

Whiteleather y Saussure (106) efectuaron un estudio comparativo con Hypaque, Urokon Sódico y Diodrast, encontrando a los dos primeros menos irritantes que el tercero, y que el Hypaque proporcionó un contraste mejor.

Las complicaciones observadas en angiografías son las mismas que en urografías, sólo que en la angiografía las alteraciones más frecuentes son de origen respiratorio y cardiaco además del posible daño provocado por el medio sobre la Barrera Hematoencefálica. A pesar de ello Smolik y Nash (90) califican al medio de contraste como excelente.

Uno de los efectos colaterales más raro, es el desarrollo de hemoglobinuria. En una revisión que hacen Cohen, Kokko y Williams (10); sólo encontraron un informe de Rudolph (80) en donde la angiografía fue seguida de hemoglobinuria; los autores de esta revisión informan posteriormente de tres casos parecidos al publicado por Rudolph

(80).

Varios han sido los autores que publican trabajos observando reacciones fatales en la angiografía con diatrizoato. Chase y Kricheff (9) informan de una muerte después de una angiografía con diatrizoato sódico administrado en la carótida.

McAfee (62) indicó que en 13,207 aortogramas abdominales hubo 37 reacciones fatales; esto sólo significa el 0.285%, observando -- también 98 reacciones severas no fatales.

Manning (58) informa a Turner y asociados (97) de cuatro muertes debidas al uso del Hypaque en ventriculografía.

Adams (2) informa de una muerte atribuible a la inyección intratecal de Hypaque con cambios patológicos en el sistema nervioso.

Doroshov y asociados (17) citan una muerte que ocurrió --- dos horas después de la inyección de Hypaque en la aorta abdominal, en un estudio aortográfico translumbar.

Sjögren (88) encontró menor incidencia en Bradicardia con diatrizoato que con acetrizoato sódico y la mezcla de metilglucamina y -- sodio produce menos bradicardia que la sal sódica pura, lo que viene a -- confirmar las conclusiones de Fisher y Cornell (21), Vosse (102), -- -- Watson (105).

Hoppe y asociados (39) observaron que el nivel de yodo en el fluido cerebro-espinal, cuando la barrera hematoencefálica había sido dañada después de la angiografía con acetrizoato, era de 10 a 100 veces -- mayor que con diatrizoato. Whiteleather y De Sausser (106) observaron que el Urokón sódico producía lesiones en la barrera hematoencefálica a dosis menores que el Hypaque.

Slaving (89) en comunicación personal a Turner y asociados (97) informa de un fallecimiento acaecido tres horas después de la inyección.

Turner y colaboradores (97) informa de un caso de daño renal agudo atribuible a la inyección intratecal del diatrizoato sódico.

BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

1. - Adams, D. F. and Paulin, S. Radiology, 91, 719, 1968.
2. - Adams, J. E. en comunicación personal a Turner et al.
3. - Algie, G. H. en comunicación personal a Salzman y McClintock.
4. - Beales, J. S. M., Pearson, M. C. and Saxton, H. M. Brit. J. Radiol. 42, 419, 1969.
5. - Berg, N. O., Idbohrn, H. and Wendeberg, B. Acta Radiol., 50, 285, 1958.
6. - Bodner, H., Howard, A. H. and Kaplan, J. H. J. Urol., 74, 422, 1955.
7. - Bohne, A. W. and Drew, D. R. Arch. Surg., 73, 927, 1956.
8. - Broadbridge, A. Brit. J. Radiol., 29, 584, 1956.
9. - Chase, N. E. and Kricheff, L. I. Am. J. Roentgenol and Rad. Therapy, 95, 852, 1965.
10. - Cohen, L. S., et al. Radiology, 92, 329, 1969.
11. - Coleman, W. P., Ochsner, S. F. and Watson, B. E. South. Med. J., 57, 1401, 1964.
12. - Cooley, R. N., Schreiber, M. H. and Brown, R. W. Angiology, 15, 107, 1964.
13. - Culp, D. A., Van Epps, E. F. and Edwards, C. N. J. Urol., 78, 493, 1957.
14. - Davis, L. A. South. Med. J., 49, 1011, 1956.
15. - Davis, L. A., Huang Kee-Chang, Pirkey, E. L. J. A. M. A., 160, 373, 1956.

16. - Dotter, Ch. T. and Judkins, M.P. Radiology, 82, 224, 1964.
17. - Doroshov, L.W., Yoon, H. Y., and Robbins, M.A. J. Urol. 88, 438, 1962.
18. - Dunn, J., Uihlein, A. and Holman, C. B. J. of Neurosurg., 13, 627, 1956.
19. - Duston, H. P., Page, I.H. and Poutasse, E.F. New Engl. J. Med., 259, 1017, 1959.
20. - Epstein, B.D. J. Am. Med. Ass., 165, 44, 1957.
21. - Fisher, H. W. and Cornell, S.H. Radiology, 85, 1013, 1965.
22. - Fisher, H. W. and Eckstein, J. W. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 86, 166, 1961.
23. - Foster, J.H. and Killen, D.A. Surg. Gynec. & Obst., 113, 234, 1961.
24. - Foster, J.H., Winfrey, E.W. and Killen, D.A. J. Am. Med. Ass. 182, 1009, 1962.
25. - Frei, A. Lecture to Congress of Remisch-Westfalischen Society of Radiology, Essen, 18th May, 1954.
26. - Fujii, K., Grayson, T., Margulis, A. R. and Saltzstein, S. L. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 89, 730, 1963.
27. - Garritano, A. P. Postgrad. Med., 23, 259, 1958.
28. - Gilbert, E.F., Khoury, G.H., Hogan, G.R. and Jones, B.J. of Pediatrics, 76, 49, 1970.
29. - Grayson, T., Margulis, A. R., Heinbecker, P. and Saltzstein, S. L. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 89, 730, 1963.
30. - Green, B. and Sowerbutts, J.G. Brit. J. Radiol., 29, 161, 1956.
31. - Gross, M., McDonalds, H. and Waterhouse, K. Radiology 90, 780, 1968.
32. - Hale, C.B. Brit. J. Radiol., 29, 158, 1956.
33. - Harrington, G. J. and Wiedeman, M.P. Radiology, 84, 1108, 1965.

- 34.- Heck, C. V. and Chandler, F.A. Illinois Med. J., 109, 24, 1956.
- 35.- Hoffman et al. New Engl. J. Med., 253, 683, 1955.
- 36.- Hoffman, et al. New Engl. J. Med., 255, 343, 1956.
- 37.- Hopp, J.M. en comunicaci3n personal a Broadbridge.
- 38.- Hoppe, J.O. en comunicaci3n personal a Saizman y McClintock.
- 39.- Hoppe, J.O., Brousseau, A. and McChesney, E.W. Pergamon Press p. 125, London, 1961.
- 40.- Hoppe, J.O., Larsen, A.A. and Coulston, F. J. Pharmacol. Exper. Therap., 116, 394, 1956.
- 41.- Jacobson, H. J., Shapiro, J.H. and Poppel, M.H. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 80, 82, 1958.
- 42.- Jones, M.D., Steinbach, H.L. and Raphael, R.L. Arch. Surg. 73, 99, 1956.
- 43.- Killen, D.A. and Lance, E.M. Surgery, 47, 260, 1960.
- 44.- Killen, D.A. and Owens, G. Ann. Surg., 152, 957, 1960.
- 45.- Killen, D.A., Lance, E.M. and Owens, G. Surg. Forum, 9, 337, 1958.
- 46.- Killen, D.A., Lance, E.M. and Owens, G. Surgery, 45, 436, 1959.
- 47.- Kincaid, O.W. and Davis, G.D. New Engl. J. Med., 259, 1017, 1959.
- 48.- Lance, E.M. and Killen, D.A. Neurotox. Surg., 46, 1107, 1959.
- 49.- Larsen, A.A., et al. Dato asentado en los folios de Sterling Winthrop Research Institute.
- 50.- Lasser, E. C., Farr, R. S., Fujimagari, T., and Tripp, W.N. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 87, 338, 1962.
- 51.- Lea, P.A.W. Brit. J. Urol., 27, 179, 1955.

52. - Leadbetter, G. W., Jr. and Markland, C. *New Engl. J. Med.*, 266, 10, 1962.
53. - Leeming, B. W. A. *J. Coll. Radiol. Aust.*, 9, 246, 1965.
54. - Lentino, W., et al. *J. Am. Med. Ass.*, 161, 606, 1956.
55. - Lowman, R. M., et al. *Surg: Gynec. & Obstet.*, 101, 1, 1955.
56. - Lowman, R. M., Shapiro, H., and Newman, H. R. *Canad. M. A. J.*, 73, 264, 1955.
57. - Macht, S. H., Williams, R. H. and Lawrence, P. S. *Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy*, 98, 79, 1966.
58. - Manning, G. C. en comunicaci6n personal a Turner, et al.
59. - Margolis, G., Griffin, A. T., Kenan, P. D., Tindall, G. T., Riggins, R. and Fort, L. *J. Neurosurg.*, 16, 390, 1959.
60. - Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 24 Ed. p. 802, London, 1958.
61. - May, F. and Schiller, M. *Med. Klin.*, 49, 1403, 1954.
62. - McAfee citado por Turner et al.
63. - Merck Index 17th Ed. pp. 337, Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., U.S.A. 1968.
64. - Moore, T. D. and Mayer, R. F. *South. M. J.*, 48, 135, 1955.
65. - Mullady, T. F., Waking, K. G., Hunt, J. C. and Kincaid, O. W. *J. Am. Med. Ass.*, 184, 130, 1963.
66. - Nelson, W. S., Christoforidis, A. J. and Roenigh, W. J. *Am. J. of Surg.*, 109, 546, 1965.
67. - Nesbit, R. M. and Morrow, J. W. *Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy*, 82, 849, 1959.
68. - Neuhauser, E. B. D. and O'Connor, J. F., 10th International Congress of Radiology Book of Abstracts, pp 320, Montreal, Canada 1962.
69. - Nosaquo, N. *Radiology*, 91, 92, 1968.

70. - Nogrady, B. and Dunbar, J.S. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 104, 289, 1968.
71. - Ostrum, B. J. and Heinz, R. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy 89, 734, 1963.
72. - Praestholm, J., Bojsen-Moller, J. and Larsen, E.F. Brit. J. Radiol., 41, 115, 1968.
73. - Remington's Pharmaceutical Science, Martin et al, 13th Ed. Mack Publishing Co. pp. 1, 370, Pennsylvania, 1965.
74. - Rhea, W.G., Killen, D.A. and Foster, J.H. Surgery, 57, 554, 1965.
75. - Robinson, D. and Levene, J.M. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 80, 79, 1958.
76. - Rollins, M., Bonte, F.J., Rose, F.A. and Keating, D.R. Roetgenol and Rad. Therapy, 73, 771, 1955.
77. - Root, J. C. and Strittmatter, W. C. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 73, 768, 1955.
78. - Roth, M., and Nicholson, T.A. J. Urol., 77, 670, 1957.
79. - Rowman, P.W. Maryland Med. J., 4, 411, 1955.
80. - Rudolph, A. Circulation, 37, 59, 1968.
81. - Salzman, E. and McClintock, J.T. Radiology, 80, 748, 1963.
82. - Schrader, E.A. Fortschr. Roentg., 83, 476, 1955.
83. - Schrader, E.A. Excepti Med., 10, 294, 1956.
84. - Schultz, E. C. en comunicaci3n personal a Dunn, et al.
85. - Seedorf, E.E. and Bradfield, E.O. J. Am. Med. Ass., 162, 192, 1956.
86. - Sessions, R. T., et al. Surg. Gynec. & Obst., 115, 187, 1962.
87. - Shehadi, W.H. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 83, 933, 1960.

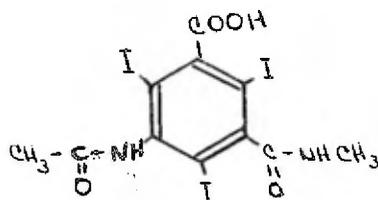
- 88.- Sjögren, S. E. Documento leído en el V Simposium Neuroradiológico, Bruselas, 1957 (no publicado, citado por Törnell).
- 89.- Slavin, D. en comunicación personal a Turner et al.
- 90.- Smolik, E. A. and Nash, F. P. Missouri Med., 1956.
- 91.- Speicher, M. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 75, 865, 1956.
- 92.- Szilagyi, D. E., Smith, R. F. and Withcomb, J. G. Arch. Surg., 79, 252, 1959.
- 93.- Taybi, H. en comunicación personal a Salzman y McClintock.
- 94.- Tice, G. M. J. Kansas Med. Soc., 56, 130, 1955.
- 95.- Tindall, G. T. et al. J. Neurosurg., 15, 37, 1958.
- 96.- Törnell, G. Acta Radiol., 1, 932, 1963.
- 97.- Turner, D. A., Fischer, C. J. and Bernstein, L. L. Neurology, 16, 230, 1966.
- 98.- Uihlein, A. Proc. Mayo Clin., 26, 133, 1951.
- 99.- Uihlein, A. and Helme, citados por Dunn et al.
- 100.- Vest, B. and Margulis, A. R. Surg. Gynec. & Obst., 115, 421, 1962.
- 101.- Vest, B. and Margulis, A. R. Surg. Gynec. & Obst., 115, 561, 1962.
- 102.- Vosse, A. Rév. Méd. Liège, 15, 645, 1960.
- 103.- Walker, J. H., et al. Bull. Mason Clin., 9, 1, 1959.
- 104.- Walsh, P. C., Gittes, R. F. and Lecky, J. W. Radiology, 97, 33, 1970.
- 105.- Watson, R. en comunicación personal a Dunn, et al.
- 106.- Whiteleather, J. E. and De Saussure, R. L. Radiology, 67, 537, 1956.
- 107.- Zeitel, B. E., et al. J. Urol., 76, 461, 1956.

ACIDO IOTALAMICO

## ACIDO IOTALAMICO

Nombres: Acido Iotalámico.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:  $C_{11}H_9I_3N_2O_4$

Peso Molecular: 613.92

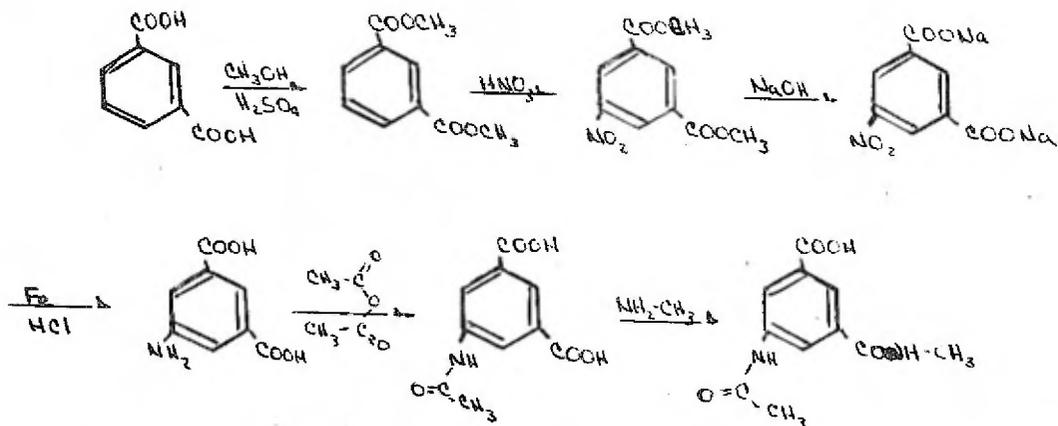
Aspecto: Es un polvo voluminoso, blanco, inodoro.

Solubilidad: Es soluble 1:400 de agua 1:3.3 de alcohol casi insoluble en cloroformo muy soluble en soluciones de hidróxido de potasio y soluble en soluciones de hidróxilos alcalinos.

Preparación: Se puede preparar a partir del ácido Isoftálico formando - en estar para poder nitrar el anillo, una vez nitrado se lleva a cabo una hidrolisis en medio alcalino, seguida de una reducción del grupo nitro. El compuesto así aminado se trata con anhídrido acético para formar la amida del ácido

isoftálico que tratándola con metil amina obtenemos el ácido Ioxitalámico.

Reacción:

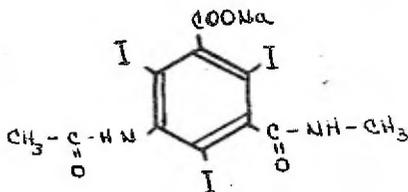


Contenido de yodo: 62.01%

IOTALAMATO DE SODIO

Nombres: Iotalamato Sódico.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:  $C_{11} H_8 I_3 N_2 N_a O_4$

Peso molecular: 635.82

Contenido en yodo: 59.8%

Preparaciones comerciales: *Iotalamato de sodio*

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| a) Angio Contrix 48 | e) Conray 420       |
| b) Angio Conray     | f) Conray 480       |
| c) Angio Conray 800 | g) Glolfil-131      |
| d) Conray 400       | h) Medio Contrix 38 |

Dosis: La dosis empleada generalmente es de 0.5 ml de una solución - al 66.8 ó 80% por Kg. de peso corporal, ya sea por vía intravenosa o intraarterial.

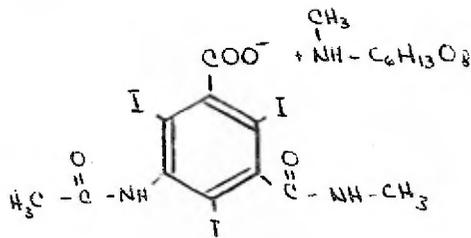
Usos:

- a) Angiografías especialmente venografías.

### IOTALAMATO DE METILGLUCAMINA

Nombres: Iotalamato de meglumina, Iotalamato de N. Metilglucamina.

Fórmula desarrollada:

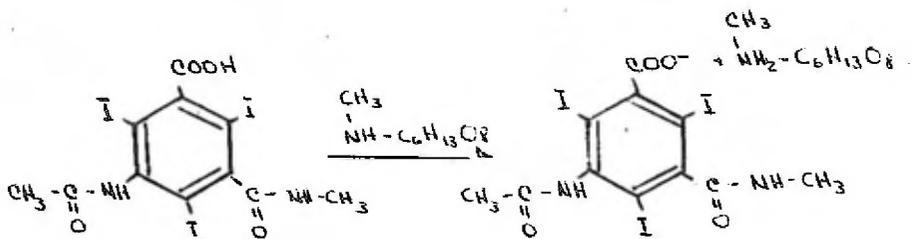


Fórmula condensada:  $C_8 H_{26} I_3 N_3 O_9$

Peso molecular: 809.14

Preparación: Se prepara haciendo reaccionar cantidades equivalentes de ácido Iotalámico y metilglucamina.

Reacción:



Contenido de yodo: 47.05%

Preparaciones comerciales:

- a) Contrix 28
- b) Conray 28

Dosis: La dosis usual es de 30 ml de una solución al 60%.

Usos:

- a) Angiografía especialmente arteriografías.

PREPARACIONES COMERCIALES Y ALGUNAS CARACTERISTICAS

| FORMULA  | Nombre Comercial | % de Iodo | % de sal. | % de sal sódica | % de sal Mgl | Viscosidad a 37° en cp |
|--|------------------|-----------|-----------|-----------------|--------------|------------------------|
| Solución acuosa de la sal de Metilglucamina del ácido 5-acetilamino - 2, 4, 6-Triyodometil Isoftalámico. | Contrix 28       |           |           |                 |              |                        |
|  | Conray 28%       | 28        | 60        | 0               | 60           | 4.3                    |
| Solución acuosa de la sal sódica del ácido-5-Acetilamino- 2, 4, 6, Metil Isoftalámico                    | Angio Contrix 48 |           |           |                 |              |                        |
|  | Angio Conray 48% | 48        | 80        | 80              | 0            | 8.3                    |
|  | Conray 420       | 42        | 70        | 70              | 0            | 5.4                    |
|  | Conray 400       | 40        | 66.8      | 66.8            | 0            | 5.4                    |
|  | Medio contrix 38 | 38        | 64        | 64              | 0            | 4.3                    |

ANGIOGRAFIA. - Con la introducción de las sales del ácido Iotalámico, disminuyó en gran parte el peligro que la angiografía como método de diagnóstico encerraba haciendo dicho método cada vez más seguro.

La dosis usual es de 8 a 10 ml de una solución al 60% de la sal Meglumina para angiografía cerebral y de 20 a 50 ml de la sal sódica para angiocardiografía.

Heimbuger y colaboradores mostraron que el Conray (Iotalamato Sódico) marcado con Yodo 131, era absorbido lentamente de los ventrículos o cisterna magna, pero más rápidamente absorbido a través de la pia madre del hemisferio cerebral y que el 100% era excretado prácticamente en la orina durante las siguientes 24 horas. Observaron que el Conray permanecía en concentraciones adecuadas en el tercer ventrículo por un lapso de 3 a 6 minutos, de lo que se deduce que para obtener una buena visualización del tercer ventrículo es necesario efectuar las impresiones inmediatamente después de haber inyectado el medio de contraste a través del ventrículo lateral.

Uno de los informes más antiguos en el empleo del Iotalamato Sódico es el publicado en 1961 por Dotter (13), los estudios subsecuentes, clínicos y experimentales, sugieren que las sales del ácido Iotalámico pueden ser menos tóxicas a los riñones y al cordón espinal que los compuestos derivados del ácido diatrizoico (7, 9, 15, 31, 48).

Chase y Kricheff (11), llevan a cabo una evaluación entre los compuestos de Iotalamato y Diatrizoato concluyendo que existe una evidencia de superioridad definida del Iotalamato de meglumina sobre el Diatrizoato Sódico con diferencia significativa en la disminución de complicaciones en el grupo tratado con Iotalamato de meglumina. En este estudio los autores incluyen pequeñas series de pacientes (29) (37).

Sin embargo, Stewart y asociados (51) al comparar la toxicidad de los compuestos Iotalámicos con los compuestos derivados del ácido Diatrizoico, con el fin de determinar la dosis límite segura de estos compuestos, encontraron que cuando el Angio Conray era inyectado en la aorta abdominal al nivel de las arterias renales en perros, se hacía existiendo un riesgo alto de producir daño en el cordón espinal, concluyendo que a menos que la situación clínica requiera una radiodensidad extrema, el Angio Conray no debe ser usado en arteriografía renal en seres humanos.

Kendall (32) publica un trabajo comparativo en el que el Iotalamato además de proporcionar una opacidad menor, los efectos que producía son ligeramente más serios que el urografín (mezcla de sales

Sódica y Meglumina del Ac. diatrizoico).

Hayes y asociados prueban una preparación conocida como -- MP 1005.2 que es una mezcla de las sales Sódica y Metilglucamina del ácido Iotalámico encontrándolo superior al Hypaque M690 y al Angio Conray - sobre todo en la opacificación de la aorta torácica ascendente en donde pue den introducirse altas concentraciones a la circulación coronaria o cere--  
bral.

Amplias experiencias clínicas han confirmado los informes - de Lindgren Saltzman y Tornell (35) y Grainger (22), quienes afirman -- que el Conray 420 (Iotalamato Sódico al 70% p/v, proporciona el balance - más adecuado entre el alto contenido de Yodo y la velocidad de administra- ción en relación a su baja toxicidad en estudios angiocardiógráficos. Sin- embargo, experimentos en animales hacen pensar que las sales de meglu-- mina de los medios de contrastes yodados, parecen producir menos fibrila- ciones ventriculares durante la angiocardiógrafía que la cantidad equivalen- te en la sal Sódica (Gensini y Di Giorgi, (17) Portsmann (41). Hilal (28) y Fisher y Cornell (14), basándose en evidencias experimentales sugirieron que el Iotalamato Sódico es más tóxico que el Iotalamato de Meglumina en Angiografía.

Debido a la viscosidad de la sal de metilglucamina y las con- centraciones que se requieren en los procedimientos radiológicos usuales, parece más adecuada la mezcla de las sales de Meglumina y Sodio.

Grainger (23), al comparar la velocidad de administración - del Yodo entre el Cardio Conray (mezcla de sales) y Conray 420, las cua- les se inyectaban a través de cánulas cardiacas y empleando una presión - de  $7 \text{ kg/cm}^2$  observaron una pequeña diferencia en la cantidad de Yodo in- yectado pero sin distinción en la cualidad radiográfica.

El informe hecho por Somers y asociados (49) hacen pensar que dichos autores consideran obvio que el Conray 420 provoque disturbios electrocardiógráficos algo más frecuente que el Cardio Conray sin embar- go, consideran la inexistencia de una reacción inespecífica atribuible a -- cualquiera de los medios de contraste. Esto confirma los hallazgos expe- rimentales de Gensini y Di Giorgi (17) y Portsmann (41), quienes demos- traron una mayor incidencia de cambios después de la inyección de la solu- ción de Iotalamato Sódico que después de la solución meglumínica, y con- cluyen de acuerdo con Grainger que es preferible en la Angiocardiógrafa - el empleo de Cardio Conray al Conray 420.

Hace algún tiempo el Angio Conray (80%) y el Hypaque M-90' eran considerados como los medios Angiográficos menos tóxicos (15, 16) aún cuando se ha demostrado experimentalmente que tienen efectos nefro-

tóxicos y neurotóxicos (Ver Monografía) (44, 45). Cautey y asociados -- (24) prueban una preparación derivada del ácido Iotalámico, llamado MP--2032.

el cual se puede considerar un derivado doble, efectúan un estudio comparativo en relación a una toxicidad y eficiencia, empleando Hypaque M-90 y el derivado mencionado y encontraron más efectos colaterales al Hypaque M-90 que el derivado Iotalámico.

#### Efectos Colaterales. -

Norman De Nosaquo (40), publica en 1968 los datos recopilados de un documento presentado a la 53<sup>a</sup>. Asamblea Científica y al Congreso Anual de la Sociedad Radióloga de Norteamérica, la cual se llevó a cabo del 26 de noviembre al 1o. de diciembre en la ciudad de Chicago, Ill.

En dicha publicación el autor arriba mencionado cita 13 informes en donde se empleó el Angio Conray, el cual se inyectó en todos los casos por vía intravenosa para procedimientos de diagnóstico tales como pielográfico aortográfico y arteriográfico, el medio de contraste desencadenó reacciones violentas en 11 de los 13 pacientes, dichas reacciones se caracterizaban por urticaria, apnea, choque anafiláctico, hemiplejía, hipertensión, pruritis, disnea, convulsiones, paro cardíaco, cianosis y eritema, capacidad de vocalización disminuida, bradicardia, deficiencia respiratoria, e informa de dos muertes ambas pacientes mujeres con edad cercana a los 60 años y a las cuales se les había administrado el medio de contraste para arteriografía renal. Cabe hacer aquí la aclaración que el autor de dicha recopilación afirma que en todos los casos el medio de contraste se inyectó por vía intravenosa, sin embargo la vía de administración para estudios arteriográficos se lleva a cabo inyectando el medio en la aorta.

Robert Young y Wilson (46), el mismo efecto que informan en una serie de 20 pacientes, es una caída de la presión sanguínea en forma por demás consistente. Hay que hacer notar que aparentemente no sabían la dosis más adecuada del medio de contraste, el cual puede ser peligroso en individuos hipotensivos.

Stenberg y Evans (50), informan de un caso de tromboflebitis severa y tres reacciones severas con fallas circulatorias durante un estudio angiocardiógráfico y en el cual el medio de contraste empleado fue la sal meglumínica del ácido Iotalámico.

Bernstein y asociados (9), informan de la muerte de un pa-

ciente (infante) cianótico, la muerte informada por Lampe (34) ocurrió en un paciente 48 horas después de una inyección aórtica de Iotalamato Sódico al 80%. Otro autor que informa de un desenlace fatal, es Grainger -- (20) el cual observó que el paciente que falleció presentó esclerosis sistémica con fallas en el corazón.

En una experiencia posterior, Grainger (21), empleando --- Cardio Conray en una serie de angiocardiografías a inyecciones aortográficas, obtuvo resultados muy satisfactorios, con reacciones colaterales -- no graves y aún cuando hubo un desenlace fatal, la cual el autor la considera de atribución dudosa.

#### MIELOGRAFIA. -

En 1931 Arnell y Lidstrom (4, 5) introdujeron un medio de contraste acuoso para ser usado en mielografía llamado Abrodil o -- Conturex y que por su poder irritante puede ser empleado solamente en -- conjunción con anestesia espinal con todas las desventajas y complicaciones resultantes. (Ver Monografía; Ahlgren y Praestholm 1, 2), y durante 30 años el Abrodil fue el único medio de contraste acuoso práctico empleado en mielografía.

En 1963, Kodoma, Butler, Tusing y Hallett (33), informan de algunos resultados experimentales encontrados en animales empleando un medio nuevo acuoso (Conray).

Back (6) y Kodoma y asociados (33), encontraron que cuando el Iotalamato de Metilglucamina al 60%, era inyectado en pequeñas dosis a través de los ventrículos cerebrales y cisterna mayor de perros y conejos, era bien tolerado.

Heimbürger y colaboradores (27), empleando 150 animales a los que inyectó medios de contraste acuoso y aceites yodados --- emulsificados, frecuentemente empleados en Angiografía encontraron que dosis altas del medio de contraste ya sea que se administre a través de -- la cisterna o del ventrículo, era letal y que una tercera parte de esta dosis letal producía buena visualización. Observaron que la inyección del medio de contraste inyectado en la cisterna producía convulsiones.

En 1964, Campbell y asociados (10), publicaron el primer informe clínico del Conray en 12 casos de mielografía lumbar sin anestesia espinal, concluyendo que la incidencia de espasmo muscular y parestesia, era lo suficientemente alto como para limitar su uso en mielografía.

Más recientemente, Davis Llewellyn y Kirgis (12), añadió-

metil prednisolona al medio de contraste (Conray) concluyendo poco como probable la reducción en la incidencia de efectos laterales por la adición de la metil prednisolona.

Con el fin de eliminar el proceso irritativo debido al contacto del medio de contraste con la médula, Gonsette y Andre Balisauz (18, 19), hacían que el paciente se incorporara 6 horas después de la mielografía. El contenido de su informe no menciona espasmo muscular y califican la introducción del Iotalamato (cualquiera de sus sales) en la mielografía como un progreso inobjetable.

En el Simposium de Paris en octubre de 1968 fueron discutidos los resultados de 847 mielografías desarrolladas con Contrix (Conray 282), la información incluye un caso fatal asociado con mioclonia, presentándose mioclonia en un total de 29 casos (Serrg, 47).

En Escandinava el empleo del Conray en mielografía lumbar ha sido particularmente estudiado por Ahlgren (1) y aconseja su empleo — enfatizando como muchos otros investigadores el buen contraste obtenido.

Prestholm y Lester (42), informan de sus resultados en una serie de 136 mielografías empleando Conray 282 en la cual observan efectos laterales como espasmo clónico muscular en las extremidades inferiores, espasmo tónico muscular en las extremidades inferiores, dolor de cabeza meningitis, dolor lumbar, parestesia pasajera de la extremidad inferior, retención de orina (anuria), diplopia, mareos, tinnitus, náusea y vómitos. El efecto colateral más notable después de la administración del Conray fue el fenómeno irritativo en forma de espasmo clónico (4.4%) y tónico (3.7%) en las piernas y concluyen que es preferible el empleo de Conray 282 al Conturex en mielografía lumbar particularmente por la posibilidad en el empleo de dosis mayores calculadas en gramos de Yodo.

En un estudio hecho por Gonsette y Andre-Balisauz (19), en 1969 con la sal de metilglucamina del ácido Iotalámico, concluyen que las sustancias hidrosolubles nuevas son bien toleradas por el sistema nervioso y por lo tanto pueden ser utilizadas en neuroradiología y a su parecer, la sal de Metilglucamina del ácido Iotalámico en las radioculografías lumbosacras, reemplazan a los productos monoyodados ya que no necesita de anestesia y son bien tolerados, anotan como ventaja mayor la rápida y completa eliminación con aportación de mejores imágenes de contraste radiológicas, coincidiendo sus conclusiones con las de Jyoji y Hajime (30).

Heimbürger y colaboradores (26), efectúan una investigación comparativa entre el Iotalamato de Metilglucamina y Etilyodofenilundecanoato, produciendo el primero radioculogramas superiores en calidad y menos incidencia en las reacciones indeseables las cuales fueron en su

mayoría ligeras observando solamente un caso de vómito y un caso de convulsión severos. Informan de dos desenlaces fatales pero las condiciones patológicas preexistentes en los pacientes y por las cuales iban a ser sometidos a ventriculograffas eximen de culpa al medio de contraste como causa de dichos fallecimientos.

Jackson y Wheeler al inyectar en dos ocasiones por error el Conray sobre uno de los hemisferios cerebrales en dos pacientes, ambos toleraron la inyección sin presentar ningún tipo de reacción y en su serie de 60 ventriculograffas, informan de reacciones tales como náuseas, vómito, dolor de cabeza, fiebre, confusión, convulsión y creen que cantidades grandes de Conray, tales como 30 ml pueden ser fatales, estando de acuerdo con Heimburger y asociados, quienes lo demostraron experimentalmente (26).

#### UROLOGIA. -

Para urograffa intravenosa se administran de 20 a 50 ml en un período de 90 segundos y las exposiciones deben hacerse 5, 10 y 15 minutos más tarde.

Beals Pearson y Saxton (8) hacen un estudio comparativo entre Conray 420 y Urovisión (mezcla de sales de Sodio y Metilglucamina del ácido Diatrizoico), encontraron efectos tales como erupción de la piel, debilidad, sabor desagradable, náusea, sensación de calor, incomodidad en el sitio de la inyección pero siendo siempre menor la incidencia de dichos efectos con el empleo de Conray 420 que con el Urovisión, siendo las radiograffas de calidad diagnóstica y costo similares.

Como se ha dicho en monograffas anteriores, la visualización de la vesícula biliar durante la urograffa excretora con Iotalamato o Diatrizoato, no es usual y ocurre en paciente con enfermedad renal crónica (Arendt J. and Zgoda A. Radiology, 68, 238 1937), sin embargo Arkless cita un caso de visualización de vesícula biliar durante una Urograffa excretora empleando Iotalamato Sódico.

Sin lugar a duda las soluciones de las sales de Sodio y Metilglucamina del ácido Iotalamico significaron un avance en el curso de la radiología ya que en ellos se encuentran varias propiedades atribuibles al Medio de Contraste ideal por su adecuada opacidad y baja toxicidad.

BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

1. - Ahlgren, P. Fortschr. Röntgenstr., 111, 270, 1969.
2. - Ahlgren, P. and Prestholm, J. Nord. Med., 82, 1600, 1969.
3. - Arkless, R. J. of Urology, 102, 765, 1969.
4. - Arnell, S. Acta Radiol. (Stockh). Suppl., 75
5. - Arnell, S. and Lidström, F. Acta Radiol. (Stockh.), 12, 287, 1931.
6. - Back, N. Efectos de la inyección intraventricular de Iotalamato de meglumina (Conray) en perros sabuesos adultos. Roswell Park Memorial Institute. (dato no publicado).
7. - Beall, A. C. Jr. et al Ann. Int. Med., 60, 843, 1964.
8. - Beals, J.S.M., Pearson, M. C. and Saxton, H.M. Brit. J. Radiol., 42, 419, 1969.
9. - Bernstein, E. F. et al Surgery, 51, 663, 1962.
10. - Campbell, R. L. et al Radiology, 82, 286, 1964.
11. - Chase, N. E. and Kricheff, I. I. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 95, 852, 1965.
12. - Davis, F. M., Llewellyn, R. C. and Kirgis, H. D. Radiology, 90, 705, 1968.
13. - Dotter, C. T. et al Northwest Med., 61, 41, 1962.
14. - Fisher, H. W. and Cornell, J. H. Radiology, 85, 1013, 1965.
15. - Foster, J. H. et al J. Am. Med. Ass., 182, 1009, 1962.
16. - Foster, J. H. et al Vasc. Dis., 1, 8, 1964.

- 17.- Gensini, G. C. and DiGiorgi, J. Radiology, 82, 24, 1964.
- 18.- Gonsette, R., and André-Balisaux, G. Annls. Roentg. Radiol., 11, 141, 1968.
- 19.- Gonsette, R., et André-Basilaux, G. Acta Radiológica, 9, 49, 1969.
- 20.- Grainger, R.G. Brit. J. Radiol., 37, 568, 1964.
- 21.- Grainger, R.G. Brit. J. Radiol., 41, 674, 1968.
- 22.- Grainger, R.G. En comunicaci3n personal a Somers y colaboradores, 1965.
- 23.- Grainger, R.G. En comunicaci3n personal a Somers y colaboradores, 1966.
- 24.- Hayes, W.C. et al Am. J. of Roentgenol. and Rad. Therapy, 97, 755, 1966.
- 25.- Heimburger, R.F. et al J. Neurol. Neurosurg. Psychiat, 29, 281, 1966.
- 26.- Heimburger, R.F. et al Confin. Neurol., 28, 97, 1966.
- 27.- Heimburger, R.F. et al Radiology, 82, 286, 1964.
- 28.- Hilal, S.K. Radiology, 86, 615, 1965.
- 29.- Hinck, V.C. and Dotter, C.T. J. of Neurosurg., 19, 312, 1962.
- 30.- Jackson, J.D. and Wheeler, J.E. Southern Med. J., 62, 1350, 1969.
- 31.- Jyoji, H. and Hajime, H. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 107, 631, 1969.
- 32.- Kanick, V. and Finby, N. Radiology, 80, 438, 1963.
- 33.- Kendall, B. Brit J. Radiol. 37, 581, 1964.
- 34.- Kodoma, J.K. et al Exp. Molecular Path., Suppl. 2, 65, 1963.
- 35.- Lampe W.T. Radiology, 82, 456, 1964.
- 36.- Lindgren, P., Saltzman, G.F. and T3rnell, G. Acta Radiol.,

7, 48, 1968.

- 37.- Leeming, B.W.A. J. Coll. Radiol. Aust., 9, 246, 1965.
- 38.- Marshall, T.R. and Ling, J.T. Am. J. of Roentgenol and Rad. Therapy, 89, 423, 1963.
- 39.- Martindale, "The Extra Pharmacopoeia" 25th. Ed. pp. 22-23 Pharmaceutical Press London, 1966.
- 40.- Merck Index. 8th Ed. pp-574-575. Merck & Co. Inc., Rahway, N.J. U.S.A., 1968.
- 41.- Nosaquo De, N. Radiology, 91, 92, 1968.
- 42.- Portsmann, W., Fortschr. Geb. Röntn. Strahl., 102, 36, 1965.
- 43.- Praestholm, J. and Lester, J. Brit. J. Radiol., 43, 303, 1970.
- 44.- Remington
- 45.- Rhea, W.G. Jr. et al Circulation, Suppl. II, 29, 161, 1964.
- 46.- Rhea, W.G. Jr., Killen, D.A. and Foster, J.H. Surgery, 57, 554, 1965.
- 47.- Roberts, N.P., Young, P.I. and Windsor, C.W.O. Lancet 1, 985, 1967.
- 48.- Serre, H. Presse Med., 76, 2398, 1968.
- 49.- Sessions, R.T. et al Surg. Gynec. and Obst., 115, 187, 1962.
- 50.- Somers, K. et al Brit. J. Radiol., 41, 678, 1968.
- 51.- Steinberg, I. and Evans, J.A. Radiology, 79, 395, 1962.
- 52.- Stewart, B.H. et al J. Urology, 94, 695, 1965.

ACIDO IOXITALAMICO

TELEBRIX "38" - VASOBRIX "32"

A G 58-95 - A G 58-107.

Desde estos diez últimos años, la tolerancia de los productos de contraste utilizados en exploraciones vasculares y en urograffa, no cesó de crecer. Incluso se podría pensar que la selección de un opacificante se volvió menos dificultosa en relación con la complejidad de las técnicas radiológicas actuales.

De hecho, al contrario, los nuevos métodos han permitido -- probar más eficazmente los diferentes tipos de tolerancia y modificar así un poco, consideraciones antiguas.

La figura No. 1 muestra la evolución química de los opacificantes durante los últimos veinte años.

Desde la aparición de los triyodatos, se puede constatar que todos los mejoramientos llevados, residen en modificaciones de cadenas laterales.

La fórmula desarrollada del ácido ioxitalámico (ácido de los Telebrix y Vasobrix A G) hace aparecer la presencia de una función alcohol (OH) que aumenta muy sensiblemente la tolerancia.

Al utilizar las mismas técnicas que para probar la tolerancia del ácido, en colaboración con el Doctor GONSETTE, se tomaron en cuenta dos diferentes criterios.

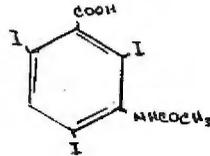
- . Tolerancia en función de la sal.
- . Tolerancia en función del contenido en iodo.

Asimismo, las sales pudieron ser clasificadas por orden de creciente de tolerancia, como sigue:

- 1/Sal de metilglucamina
- 2/Sal de monoetanolamina
- 3/Sal de sodio.

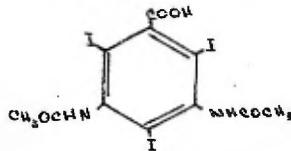
Por otra parte, la concentración máxima en iodo fue igual--

FORMULAS



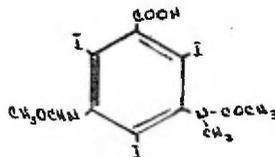
1950

Ac. AcETRIZICO



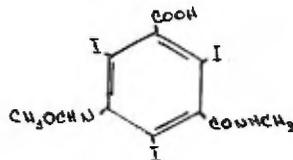
1964

Ac. DISTRIZICO



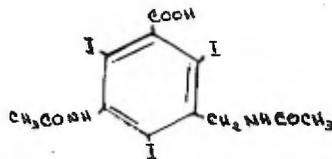
1961

Ac. METRIZICO



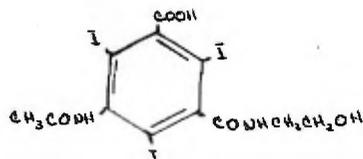
1962

Ac. IOTALAMICO



1965

Iodamida



1968

IoxITALAMICO

mente definida.

Conociendo la notable tolerancia de las sales de metilglucamina, se podría suponer que es deseable retener esta base en exclusión total de otra. Desgraciadamente, otras exigencias salen al día. A este propósito, podemos recordar aquí las características esenciales de un producto de contraste.

- 1/ Tolerancia
- 2/ Contenido en yodo
- 3/ Viscosidad.

Estos factores se encuentran ligados entre sí y es imposible hacer variar uno de ellos sin intervenir sobre los demás.

De hecho, un opacificante es siempre un compromiso entre el ideal del radiologista y las posibilidades del Laboratorio.

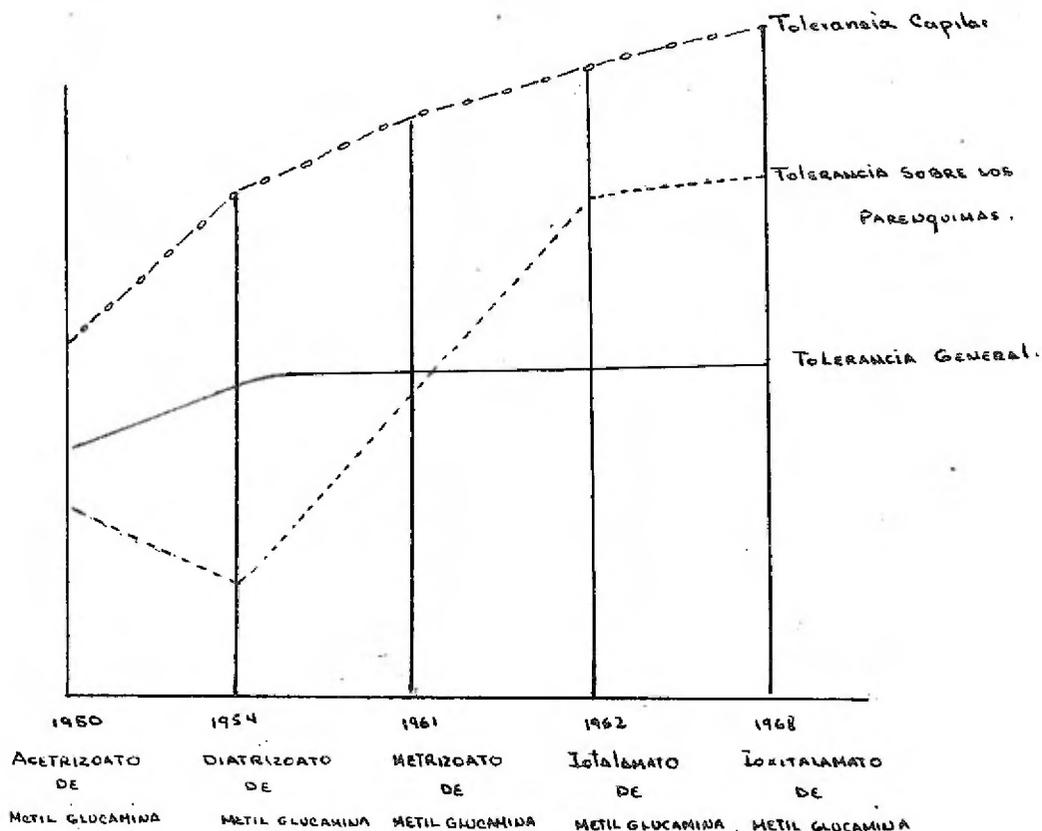
Examinamos substancialmente los factores citados precedentemente.

TOLERANCIA: Hay que examinar los diferentes aspectos de la tolerancia.

- Tolerancia general
- Tolerancia sobre los parenquimas
- Tolerancia capilar.

La figura No. 2 pone muy bien en evidencia la evolución de estos tres aspectos de la tolerancia durante esos últimos años.

EVOLUCION DE 3 ASPECTOS DE LA TOLERANCIA DE LOS PRODUCTOS DE CONTRASTE EN EL TIEMPO.



Tolerancia Capilar: Es posible determinar el límite de concentración que no provoca lesión alguna de los endotelios vasculares (estudio en microscopía electrónica de los capilares cerebrales después de inyección carotidiana de 1 ml en el cobayo). No hay concordancia para un mismo producto entre su toxicidad sobre los capilares y su toxicidad sobre los parenquimas.

Tolerancia sobre los parenquimas: Se puede evaluar la toxicidad de un producto de contraste para el parenquima nervioso (LD50 — ratón por vía intracerebral). En caso de alteración de la permeabilidad capilar patológica o provocada por inyecciones consecutivas, el producto de contraste puede penetrar en el parenquima y provocar reacciones tisulares según su propia neurotoxicidad.

Tolerancia general: La toxicidad general que es muy débil — no permite evaluar la tolerancia. La determinación de las dosis tóxicas — en el animal, necesita la inyección de un volumen muy importante (varios litros para 60 kg, lo que representa en sí una agresión no despreciable).

Contenido en iodo: Hasta entonces, la concentración en — iodo de las soluciones era fijada empíricamente. Son de hecho dos soluciones que eran lo más ampliamente utilizadas, una teniendo un contenido en iodo del orden de 25%, y la otra de 38%.

A este propósito, creo que es bueno precisar que nos relacionamos siempre en relación con el contenido en iodo (el iodo es el elemento opaco interesando al radiologista) y que al contrario de otros investigadores, siempre se relacionan al contenido de la sal.

Volvemos a la noción de concentración, los estudios hechos, contribuyeron a definir la dosis máxima de iodo bien tolerada en particular al nivel del parenquima cerebral.

A la luz de estos trabajos, se da cuenta uno que es posible — aumentar la concentración utilizada en arteriografía cerebral hasta 32% — de iodo y esto, mejorando igualmente la tolerancia.

Se gana sobre todos los cuadros, mejor tolerancia, mejor — definición de la imagen, ya que esa última es ligada al tenor en iodo.

VISCOSIDAD: La noción de viscosidad es igualmente muy importante pero es más difícil definir los límites.

En hecho, los radiologistas desean poder disponer de dos so — luciones de viscosidad diferentes.

- Una presentando una viscosidad vecina de la de la san —

gre (4 centipoises a 15<sup>o</sup>), lo que favorece la micibilidad, y permite obtener imágenes de calidad de vasos finos y disminuye la anoxia.

- La otra trae una viscosidad más grande, respondiendo a la necesidad de la técnica del embolio opaco ya que -- ofrece una menor micibilidad. Con un contenido en iodo más elevado, está utilizada en urograffa intravenosa y para la opacificación de los vasos gruesos.

#### CONCLUSION. -

Teniendo en cuenta todas esas consideraciones, los Laboratorios ANDRE GUERBET han decidido preparar a partir de un mismo --- ácido notablemente tolerado, cuatro soluciones.

##### 1. - VASOBRIX "32"

Esta solución de poca viscosidad está igualmente exenta de sal de sodio, lo que hace del VASOBRIX "32", el opacificante específico de la arteriograffa cerebral.

Además, la presencia de la sal de monetanolamina aumenta el efecto vasodilatador de la solución y favorece la puesta en evidencia de los vasos finos.

Su tolerancia notable permite aumentar la concentración en iodo, lo que concurre a una mejor definición de la imagen.

##### 2. - TELEBRIX "38"

Del cual encontrarán ustedes las características físico-químicas en el argumentario.

Esta solución de tenor en iodo relativamente elevado, será destinada a la urograffa intravenosa y a la exploración de los vasos gruesos. Es una mezcla de sales de metilglucamina y sales de sodio del ácido ioxitalámico.

- 3. - A G 58-95 (que tiene una viscosidad semejante a: la de la sangre y se encuentran exento de la sal sódica).
- 4. - A G 58-107.

Estos cuatro medios de contraste permiten cubrir toda la ga

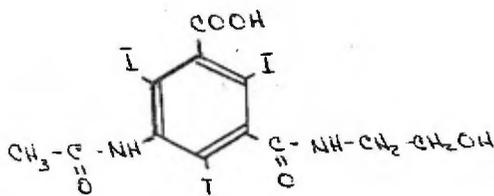
ma de exploraciones vasculares y urografía.

Las características físico-químicas de las soluciones, hacen de ellas, los opacificantes específicos de exploraciones especializadas.

## ACIDO IOXITALAMICO

Las sales derivadas de este ácido han mostrado ser las menos tóxicas, y debido a su uso tan reciente, las publicaciones de las experiencias clínicas que de ellas se han obtenido son escasas, por lo que a continuación se presentarán resúmenes Monográficos de 4 preparaciones diferentes, aún cuando tengan muchas propiedades en común.

### Fórmula desarrollada del Acido Ioxitalámico.



A G 58-95

El A G 58-95 es una solución acuosa que contiene 32% de yodo en forma de mezcla de las sales de monoetanolamina y metilglucamina del Acido Ioxitalámico.

### Ventajas que presenta esta preparación comparada con otras soluciones usadas actualmente en Arteriografía Cerebral:

- Mayor contenido de yodo (32%) y por consiguiente mayor opacidad radiológica.
- Mayor fluidez, con viscosidad igual a la de la sangre, por lo que no ocurren alteraciones de la circulación general, aún en pacientes con arteriosclerosis.
- Mayor tolerancia debido a:

- Menor toxicidad del ácido, demostrada por sus efectos - sobre la barrera hematoencefálica (Gonssette y Balisau).
- Ausencia de Iones Sodio en la solución.

Se ha podido observar que para ciertos tipos de exámenes y - particularmente para la angiografía cerebral, las soluciones salinas con - una base orgánica, son tolerados más fácilmente que las soluciones sódicas correspondientes.

#### Composición y propiedades físicas.

La solución está constituida de una mezcla de 2 sales, ioxitalamato de metilglucamina y ioxitalamato de monoetanolamina, en proporción de 1/2.

El siguiente cuadro expone comparativamente las características del A G 58-95 y de algunos medios de contraste.

| Nombre del Producto  | Concentraciones por<br>100 ml |                       | Viscosidad 37°C<br>en centipoises. |
|--|-------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
|  | en gramos<br>de sal.          | en gramos<br>de yodo. |                                    |
| <u>AG 58-95</u><br>Ioxitalamato de monoetanolamina y Ioxitalamato de metilglucamina. | 62.5                          | 32                    | 3.8                                |
| <u>Vasurix 25</u><br>Acetrizoato de metilglucamina.                                  | 50                            | 25                    | 2.7                                |
| <u>Contrix 28</u><br>Iotalamato de metilglucamina.                                   | 60                            | 28                    | 4.3                                |

Como se puede observar en el cuadro anterior, el AG 58-95 tiene una viscosidad igual a la de la sangre y por consiguiente las ventajas que esta propiedad les proporciona.

## TOXICOLOGIA Y FARMACOLOGIA

L. D. 50 por vía intravenosa en el ratón:

| Nombre del Producto | Yodo | Velocidad de la Inyección. |             | Velocidad de Inyección. |             |
|---------------------|------|----------------------------|-------------|-------------------------|-------------|
|                     |      | sal gm/kg                  | yodo gr/kg. | sal gr/kg               | yodo gr/kg. |
| <u>AG 58-95</u>     | 32   | 19.5                       | 10          | 15.1                    | 7.7         |
| <u>VASURIX 25</u>   | 25   | 12.2                       | 6.2         | 10.2                    | 5.2         |
| <u>CONTRIX 28</u>   | 28   | 17.5                       | 8.25        | 11.5                    | 5.4         |

L. D. 50 por vía I. V. en la rata.

A una velocidad de 5 ml/min es de 11.5 gr/kg en sal, 5.9 gr/kg de yodo.

L. D. 50 por vía intraperitoneal en el ratón.

Es de 18.9 gr/kg en sal, es decir, 9.7 gr/kg en yodo.

L. D. 50 por vía intracerebral en el ratón:

Es de 0.166 gr/kg en sal, es decir, 0.085 gr/kg en yodo.

### Acción sobre la barrera hematoencefálica:

El estudio comprendió la observación de las modificaciones de permeabilidad de los capilares cerebrales después de inyectar 1 ml de la solución en 3 segundos por vía carotídea en el cuy.

### Prueba de la barrera hematoencefálica:

Después de la inyección intravenosa de fósforo 32. Las lesiones inducidas por el medio de contraste produjeron la difusión del fósforo 32 al parenquima cerebral, y este efecto se demuestra por autorradiografías.

### Estudio directo por microscopía electrónica:

Este estudio es más sensible que el anterior.

Se llevó a cabo dicho estudio en forma comparativa con otros medios de contrastes:

| Acido<br>Solución Sódica | Concentraciones máximas (g de yodo / 100 ml)<br>toleradas con las soluciones sódicas. |                         |
|--------------------------|---|-------------------------|
|                          | Fósforo 32  | Microscopía electrónica |
| Iotalámico               | 26  | 22                      |
| Metrizoico               | 24  | 20                      |
| Ioxitalámico             | 34  | 27                      |

Como se puede apreciar el ácido Ioxitalámico fue el mejor tolerado por los capilares cerebrales.

### Ausencia de iones sodio en la solución.

En el cuadro siguiente se hace un resumen de los efectos entre las sales de sodio y metilglucamina en forma comparativa, tratándose de soluciones con una concentración de yodo de 38%.

| Sales ácidas<br>Ioxitalámicas | Intensidad de las lesiones observadas |                         |
|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|                               | Fósforo 32                            | Microscopía Electrónica |
| Sodio                         | + +                                   | + + +                   |
| Metilglucamina                | 0                                     | +                       |

| Sales del ácido<br>Ioxitalámico | Concentraciones máximas toleradas<br>g de yodo / 100 ml. |
|---------------------------------|--|
| Sodio                           | 27   |
| Monoetanolamina                 | 32   |
| Metilglucamina                  | 36   |

Estos experimentos confirman la menor toxicidad de las sales de Monoetanolamina en comparación con las sales sódicas y sin llegar a alcanzar la tolerancia de las sales de metilglucamina.

#### Eliminación:

El estudio en el conejo mostró que la eliminación del producto se lleva a cabo por la vía renal y probablemente por filtración lar, correspondiendo a las concentraciones plasmáticas de dosis radiológicas.

En resumen, el estudio Farmaco-tóxico permite estimar el progreso alcanzado con el A.G. 58-95, en relación a su tolerancia general y local, que ha podido ser comprobada durante los estudios clínicos.

A. G. 58-107.

Esta preparación es similar a A. G. 58-95 conteniendo 38% de yodo en forma de mezcla de las sales de monoetanolamina y metilglucamina del ácido Ioxitalamato.

Las ventajas de estas preparaciones son las mismas que las presentadas con A. G. 58-95.

Tolerancia general:

Toxicidad aguda por vía intravenosa en el ratón:

En el cuadro siguiente se muestran los resultados obtenidos, comparativamente con otros medios de contraste.

| NOMBRE DEL PRODUCTO                             | YODO | SALES | VISCOSIDAD<br>C P<br>37° | VELOCIDAD DE LA INYECCION |                       | VELOCIDAD DE LA INYECCION |                       |
|---|------|-------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
|   |      |       |                          | 0.5 ml/min.               |                       | 2 ml/min.                 |                       |
|   |      |       |                          | LD50 en<br>sal g/kg.      | LD50 en<br>yodo g/kg. | LD50 en<br>sal g/kg.      | LD50 en<br>yodo g/kg. |
| Acetrizoato de metilglucamina.                  | 38   | Mgl.  | 6.8                      | 12.2                      | 6.2                   | 10.2                      | 5.2                   |
| Ioxitalamato Sódico                             | 38   | Na    | 4.3                      | 20                        | 12                    | 12                        | 7.2                   |
| Ioxitalamato de metilglucamina.                 | 28   | Mgl.  | 4.3                      | 17.5                      | 8.25                  | 11.5                      | 5.4                   |
| Diatrizoato de Sodio<br>y metilglucamina al 76% | 37   | Mgl   | 9                        | 16.2                      | 7.9                   | 11.7                      | 5.7                   |
|   |      | Na    |                          |                           |                       |                           |                       |
|   |      | Ethan |                          |                           |                       |                           |                       |
| AG 58-95  | 32   | Mgl   | 3.8                      | 19.5                      | 10                    | 15.1                      | 7.7                   |
| Ag 58-107                                       | 38   | Mgl   | 8.5                      | 23.2                      | 11.5                  | 13.7                      | 6.8                   |
|   |      | Na    |                          |                           |                       |                           |                       |

### Toxicidad aguda intraperitoneal en el ratón (LD 50):

La muerte generalmente se presentó de 30 a 90 minutos después de la inyección.

LD 50 intraperitoneal en el ratón.

22 g/kg en sales.

10.9 g/kg en yodo.

LD50 intravenosa en la rata a una velocidad de 5 ml/min registrándose las muertes generalmente dentro de los 10 minutos siguientes a la inyección.

16.8 g/kg en sales.

8.3 g/kg en yodo.

Las dosis en el hombre para crear peligro de choque serían 2 litros en unos cuantos minutos.

Al determinar la toxicidad subaguda intraperitoneal en rata, intravenosa en conejo y en perro, no se encontraron signos evidentes, ya que sólo hubo una mortalidad en una rata tratada, no encontrando anomalías clínicas (conducto y pelo) no mostrando el estudio histológico de tiroides, suprarrenales e hígado cambio histológico alguno.

Para la determinación de la actividad sobre la barrera hematoencefálica, se emplearon los mismos métodos que en la preparación anterior, resultando más sensible el examen directo por microscopía electrónica, siendo la tolerancia capilar al AG58-107 buena, por lo que parece hasta ahora que la concentración de 38% de yodo es el límite para la producción de efectos tóxicos detectables bajo las condiciones experimentales.

### Excreción:

Se determinó la variación de la concentración en orina y plasma después de la inyección.

- La concentración de plasma disminuye del valor inicial de 6g de yodo/litro, a 0.6 g de yodo/litro, 3 horas después de la inyección.
- Cinco minutos después de la inyección, la concentración de orina alcanzó un máximo de 15 a 19g de yodo/litro, tres horas después de la inyección.
- La apariencia de las curvas y la rapidez de excreción --

fueron las mismas para A. G. 58-107 y el Iotalamato de Metilglucamina.

#### Excreción biliar en ratas:

En esta determinación la solución de A. G. 58-107 fue administrada intravenosamente a una dosis correspondiente a un contenido de yodo de 0.5 g de yodo/kg es decir, 1.23 ml/kg.

#### Resultados:

La concentración máxima de yodo en la bilis alcanzó 0.5% -- 15 minutos después de la inyección.

El nivel de excreción biliar del producto no excedió de 4% durante dos horas.

Por lo tanto la excreción de A. G. 58-107 es muy pequeña.

#### Efectos cardiovasculares y respiratorios:

Se efectuaron pruebas en corazón aislado de conejos y se observó que no producía efecto en el ritmo, la amplitud aumentó ligeramente por unos minutos.

#### Efecto sobre el corazón "in situ":

En esta ocasión el medio de contraste tampoco produjo cambio en el ritmo y amplitud. La presión arterial permaneció sin cambio o aumentó en 1 cm de Hg durante un período de 5 a 8 minutos.

#### Inyección intravenosa en el perro anestesiado con:

- Los efectos respiratorios fueron ligeros o nulos.
- No hubo cambios en el ritmo y, únicamente unas cuantas veces, aumentó la amplitud de los movimientos respiratorios del 20 a 30% de 20 a 30 segundos.
- El efecto sobre la presión arterial consistió en una hipotensión de 10 a 40 mm de mercurio después de la inyección de A. G. 48-107, siendo reversible a cifras normales de 30 a 60 segundos. Observándose en algunas ocasiones el mismo fenómeno al inyectarse solución fisiológica.
- El único efecto aparente se registró sobre la frecuencia

cardiaca cuyo ritmo aumentó de 15 a 20% en un tiempo de 1 a 7 minutos y con una duración de 20 a 30 segundos después de la inyección.

#### Inyección Intraaórtica en el perro:

Se obtuvieron los siguientes resultados:

La inyección no produjo cambios en la presión arterial o en la respiración.

- El examen electrocardiográfico mostró una taquicardia acentuada durante 30 segundos después de la inyección. Pero los autores de esta investigación piensan que el - pinzamiento aórtico pudo haber sido responsable par-- cial de este efecto.
- No ocurrieron signos neurológicos como hiper reflexia o deficiencia motora, durante la inyección o en los días siguientes.
- No hubo trastornos renales, a juzgar por la química -- sangünea o estudios histológicos.

En México, Rodríguez y colaboradores informan de 102 Angiografías cerebrales con Ag-58-95 siendo el 98% de los estudios realiza dos bajo anestesia local, y en el 2% de los casos con anestesia general, - solamente se presentó un caso de náusea y vómito, calificaron de exce-- lentes el 95% de las placas radiográficas obtenidas con este material de - contraste.

BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

1. - ANDERSON C. F. SAWYER T. K. CUTLER R. E. -  
J. A. M. A. 1968 204, 6 653-656.
2. - APPLEBY A. GRYSPEERDT G. L.  
Acta Radiológica (Diagnosis 1966 5, 91-99.
3. - BERNARD J. LAVAL-JEANTET M. DLUGATCH J.  
Ann. Radiol. 1962, 5 9, 10 657-666.
4. - ELWOOD C. M., SIGMAN E. M.  
Circulation 1967 36, 441-8.
5. - ELWOOD C. M., SIGMAN E. M. TREGER C. -  
British J. of Radiology 1967 40, 581-3.
6. - FISHER H. W. & CORNELL St. H.  
Radiology 1965 85 6 1013-1021.
7. - GENSINI G. & SALVATORE DI GIORGI.  
Radiology 1964 82 1 24-34.
8. - GONSETTE R. & ANDRE-BALISAUX G.  
Acta Neurol. Psych. Belge 1965 65, 19-34.
9. - GONSETTE R. & ANDRE-BALISAUX G.  
Acta Radiológica Supplément 270 228-243.
10. - GONSETTE R. & ANDRE-BALISAUX G.  
A paraitre dans "Acta Radiológica"  
Laboratoire de Neurophysiologie et Service de  
Neurochirurgie de l'Institut Neurologique Belge,  
Bruxelles.
11. - GONSETTE R. & ANDRE-BALISAUX G.  
Acta Radiológica Supplément 270 228-243.
12. - HARRINGTON G. J. & WIEDMAN M. P.  
Radiology 1965 84 6 1108-1111.

13. - KUTT H. BANG N. McDOWELL F.  
Acta Radiológica (Diagnosis) 1966 5 276-289.
14. - PORSTMANN W.  
Fortsch, Röntgenstr. 1965 102 1 36-42.
15. - STEWART B.H. DIMOND R.L. FERGUSON C.F. &  
SHEPARD P.H.B. J. Urol. 1965 94 695-700.

| FORMULA  | CONCENTRACION |        | % de sal de monoetanolamina | % de sal de metilglucamina | LD50 en sal por vía intravenosa con vel. de 0.5 ml/minutos. | LD50 en yodo por vía intravenosa con vel. de 0.5 ml/minutos. |
|--|---------------|--------|-----------------------------|----------------------------|---|--|
|  | En yodo       | En sal |                             |                            |   |  |
| Solución acuosa de la mezcla de sales de monoetanolamina y de la sal de metilglucamina del ácido - 2, 4, 6 triyodo-5-acetamido-N-hidroxicotilisoftalámico. | 32%           | 62.5%  | 41.7%                       | 20.8%                      | 19.5 g/Kg.  | 10 g/Kg.   |

| INDICACIONES |  |  | DOSIS INYECTADAS |  |  |
|--------------|--|--|------------------|--|--|
|--------------|--|--|------------------|--|--|

| Exploraciones                      | Técnicas                        | Presión de la Inyección en Kg/cm <sup>2</sup> | Exploraciones                | Técnicas                                   | Dosis por Inyección en ml. |
|------------------------------------|---------------------------------|---|------------------------------|--|----------------------------|
| Aortografía torácica               | Vía femoral                     | 4-6   | Tronque coeliaque            | Vía femoral                                | 60-90                      |
| Aortografía abdominal              | Vía femoral                     | 4-6   | Coronariografía              | Piso sigmoideo                             | 60-70                      |
| Arteriografía femoral              | Punción directa                 | 2, 5, 3                                       | Angio cardiopneumografía     | Inyección selectiva                        | 6-8                        |
|                                    | Vía femoral                     | 3-4   | Angio cardiografía izquierda | Vía venosa                                 | 80-120                     |
| Arteriografía auxillaire           | Vía femoral bilateral           | 3-4   | Flebografía                  | Vía selectiva                              | 60-80                      |
|                                    | Vía auxillaire                  | 2   |                              | Cateterización femoral                     | 60-80                      |
| Arteriografía vertebral            | Vía femoral                     | 0.3 - 0.6                                     | Cavografía                   | o humeral                                  | 60-80                      |
| Arteriografía carbtidiana          | Vía humeral                     | 0.3 - 0.6                                     |                              | Vía retrógada                              | 30-35                      |
| Arteriografía renal                | Vía axil a nivel de la vértebra | 0.3 - 0.6                                     | Splenoportografía            | Punción transcutánea de dos vías femorales | 60-80                      |
| Arteriografía mesenteria superior. | Punción cartidea                | 0.3 - 0.6                                     |                              | Punción del bazo.                          | 40-50                      |
|                                    | Vía femoral                     | 0.3 - 0.6                                     |                              |  |                            |
|                                    | Vía femoral                     | 1.4 - 1                                       |                              |  |                            |

| Contraindicaciones                 | Efectos Secundarios  | Viscosidad a 37° en C. P. S. | P. H. |
|------------------------------------|--|------------------------------|-------|
| Las contraindicaciones imperativas | Raros: Idénticos a las de todos los opacificantes, náuseas, urticaria, vómito y excepcionalmente estado de choque. | 3.8                          | 7.3   |

| ARGUMENTOS CIENTIFICOS | ARGUMENTOS COMERCIALES | EXPLORACIONES DIVERSAS |
|------------------------|------------------------|------------------------|
|------------------------|------------------------|------------------------|

|  |   |                                  |
|--|---|----------------------------------|
| 1) Nuevo ácido   | 1) Progreso científico muy sensible                     | a) Histerografía                 |
| 2) Mejor tolerancia local y general                        | 2) Nuevo ácido con mayor tolerancia                     | b) Ureteropielografía            |
| 3) Muy baja neurotoxicidad                                 | 3) Mayor seguridad que las sales de los otros ácidos c) | c) Cistografía                   |
| 4) Viscosidad igual a la de la sangre                      | 4) Alto contenido en yodo                               | d) Colangiografía operativa etc. |
| 5) Buena micibilidad con la sangre                         | 5) Es el producto de elección en exámenes vasculares    |                                  |
| 6) Provoca menor anoxia que los opacificantes precedentes. |   |                                  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| 7) Buena calidad de vasos periféricos y venas debido a su baja viscosidad y efecto vasodilatador. |  |  |
| 8) Menor contenido de yodo  |  |  |
| 9) Ausencia de sodio, lo que lo hace adecuado en exploraciones vasculares neurológicas.           |  |  |

V A S O B R I X 32

- FICAT P. PHILIPPE J. BELOSSI J.  
J. de Radio, et d'Electro. 1971 52 6-7 337-347.
- GONSETTE R. & ANDRE-BALISAUX G.  
Acta Radiológica 1969 8 6 535-546.
- GONSETTE R. & ANDRE-BALISAUX G.  
Neuroradiology 1970 1 101-106.
- GUERBET M. CHEYMOL G. TILLY G. & PEREC J.  
J. de Radio, et d'Electro. 1970 51 8-9 512-516.
- GONSETTE R.  
Résumé de l'exposé fait par l'auteur lors du IXeme  
Congres International de Neuroradiologie - GOTEBOURG  
(Suede) du 24 au 29 Aout 1970.
- GONSETTE R. & ANDRE-BALISAUX G.  
Présentation de documents phlébographiques  
(BASOBRIX 32).  
Communication faite au Premier Colloque Européen de  
Neuroradiologie COLMAR, le 6 Septembre 1969.
- HILAL S. K.  
Investigative Radiology 1970. 5 6 458-472.

| F O R M U L A   | CONCENTRACION |        | % DE SAL SODICA | % DE SAL DE METIL-<br>GLUCAMINA. |
|---|---------------|--------|-----------------|----------------------------------|
|   | En yodo       | En sal |                 |                                  |
| Solución de la Mezcla de la Sal Sódica y de Metilglucamina del ácido 2, 4, 6 triyodo-5-acetamido-N-hydrexil-etil ftalámico. | 38%           | 77%    | 25.6%           | 51.4%                            |

| INDICACIONES                                   |  | DOSIS INYECTADAS           |  |  |                            |
|--|--|----------------------------|--|--|----------------------------|
| Exploraciones                                  | TECNICA  | Dosis por Inyección en ml. | Exploraciones                                | TECNICAS                                     | Dosis por Inyección en ml. |
| Urografía Intravenosa.                         | Inyección intravenosa en dosis simple o doble.   | 20-40                      | Angiocardiografía Izquierda.                 | Cateterización retro-gradada femoral.        | 60-80                      |
| Urografía en el niño.                          | Inyección intravenosa.   | 0.5 - 0.8                  | Esplenoportografía                           | Humeral                                      | 35-50                      |
| Arteriografía torácica.                        | Vía femoral.   | 60-70                      | Cavografía                                   | Porción directa                              | 50-60                      |
| Arteriografía abdominal.                       | Vía femoral  | 40-50                      | Histerosalpinografía                         | Vena basílica                                | 15-20                      |
|  | Punción directa.   | 50-60                      |  |  | Diluida 1/4                |
| Arteriografía femoral                          | Vía femoral  | 40-60                      | Uretropielografía                            |  | 20 ml 150 ml.              |
|  | Vía femoral bilateral  | 60-80                      |  |  | agua destilada             |
| Arteriografía renal.                           | Vía femoral  | 6-10                       | Cistografía retrógrada                       |  | c b p                      |
| Arteriografía mesentérica superior.            | Vía femoral  | 60-90                      | Fistulografía                                |  | 2-5                        |
| Angiocardiopneumografía.                       | Vía venosa.  | 80-120                     | Cialografía                                  |  |                            |
| Contraindicaciones                             | Efectos Secundarios  |                            | LD <sub>50</sub> en sal por vía Intravenosa. | LD <sub>50</sub> de yodo por vía intravenosa | Visc. a 37° en C. P. P. H. |
| Son las <u>contraindicaciones</u> imperativas. | Son raros y ligeros: náusea, vómito, urticaria, muy excepcionalmente, disnea, constricción torácica, estado de choque. |                            | 23.2 g/kg<br>velocidad 0.5 ml/min.           | 11.5 g/kg.<br>velocidad 0.5 ml/min.          | 8.5 7.3                    |

## ARGUMENTOS CIENTIFICOS

- 1) Nuevo ácido mejor tolerado que todos los ácidos comúnmente empleados.
- 2) Mayor margen de seguridad en angiografía y urografía (Índice terapéutico alto)
- 3) Excelente eliminación, se elimina esencialmente por filtración glomerular.
- 4) El producto fue objeto de una experimentación muy larga que va sobre los 1000 casos con una evidencia en la disminución notoria en la incidencia de efectos colaterales, siendo dicha experimentación ciega.

## ARGUMENTOS COMERCIALES

- 1) Progreso científico
- 2) Nuevo ácido - con Mayor tolerancia y por lo tanto una mayor seguridad.
- 3) Disminución notoria de incidentes menores.
- 4) Inyección rápida de la solución no ocasionando náuseas.

TELEBRIX "38"

Articles parus (Mars 1971)

L & A. CHEVROT P. DOR M. KANDELMAN & R. EPINEAU.  
I. V. J. de Rad & Electr. 1970 51 5 306-307.

M. GUERBET G. CHEYMOL G. TILLY & J. PEREC.  
J. de Rad. & Electr. 1970 51 8-9 512-516.

S. K. HILAL

Trends in preparation of new angiographic contrast media with special emphasis on polymeric derivatives  
Investigative Radiology 1970 5 6 658-472.

Articles a paraître

BORY M. DONNARDEL G. CHAUVIN C. & METRAS D.  
Publication a la Société de Radiologie en Avril-Mai  
1971.

TREHEAUX

Urographie au Télébrix 38  
A paraître dans le "Journal de Radiologie et  
d'Electrologie"

CHEYMOL G. GUERBET M. & G. TILLY.  
A paraître dans THERAPIE.

## CONCLUSIONES

En el criterio de empleo de los medios de contraste, se deben tener en cuenta como puntos importantes:

- a). - La seguridad que el medio de contraste ofrece.
- b). - La facilidad de manejo.
- c). - La calidad radiográfica.
- d). - La certeza en el diagnóstico.

Existen algunos medios de contraste tales como el Lipiodol y sulfato de bario que a pesar de ser precursores en la radiología se siguen empleando en la actualidad, ya que como se puede observar en la — relación bibliográfica no existe otro medio de contraste que los desplace en el campo diagnóstico en el que se emplean.

Con esto no quiero decir que la radiología está sufriendo — un estancamiento, ya que es palpable por el orden cronológico que guardan las relaciones bibliográficas en este trabajo, una disminución considerable de muertes y efectos colaterales en los últimos temas, que corresponden a los medios de contraste más recientes. Un ejemplo de esto son las preparaciones del ácido Ioxitalámico que tiene muchas de las — propiedades atribuibles al medio de contraste ideal y que hoy en día son los medios de contraste más seguros empleados en el diagnóstico clínico, ya que todos los exámenes que se han llevado a cabo con las diferentes exploraciones del organismo han sido satisfactorios y muy rara vez se presentaron efectos colaterales, siendo siempre muy ligeros.

INDICE ALFABETICO DE LAS PREPARACIONES COMERCIALES

| <u>N O M B R E</u> | <u>P A G I N A</u> |
|--------------------|--------------------|
| ABRODIL            | 117                |
| ACETIDIONA         | 127                |
| ANGIOMBRINA        | 127                |
| ANGIO CONTRIX 48   | 164                |
| ANGIO CONRAY       | 164                |
| ANGIO CONRAY 800   | 164                |
| BACONTAL           | 30                 |
| BARIDOL            | 30                 |
| BARIFORM           | 30                 |
| BARIOESPERSE       | 30                 |
| BARIORAL           | 30                 |
| BAS 16             | 30                 |
| CITOBARIUM         | 30                 |
| CARDIOGRAFIN       | 147                |
| CONRAY 28          | 165                |
| CONRAY 400         | 164                |
| CONRAY 420         | 164                |
| CONRAY 480         | 164                |
| CONTRIX 28         | 165                |

| <u>N O M B R E</u>     | <u>P A G I N A</u> |
|------------------------|--------------------|
| DIAVINOL               | 127                |
| DIODONA                | 83                 |
| DIODRAST               | 83                 |
| DIOTRAST               | 83                 |
| D 40                   | 107                |
| EMULBAR                | 30                 |
| FORTROMBRINE M         | 127                |
| GASTROFIN              | 147                |
| GLOLFIL 131            | 164                |
| HYPaque M. 90          | 147                |
| HYPaque                | 147                |
| INTRON                 | 117                |
| IOPIRACET              | 83                 |
| KONTRAST U             | 117                |
| LIPIODOL               | 46                 |
| MEDIO CONTRIX 38       | 164                |
| MICROBARIO             | 30                 |
| MICROPAQUE             | 30                 |
| MICROTRAST             | 30                 |
| MIELOTRAST             | 117                |
| NEOBAR                 | 30                 |
| NEOHIDRIOL FLUIDO      | 46                 |
| NEOHIDRIOL ULTRAFLUIDO | 46                 |

| <u>N O M B R E</u>   | <u>P A G I N A</u> |
|----------------------|--------------------|
| NEOHIDRIOL VISCOSO   | 46                 |
| NEOIOPAX SODICO      | 107                |
| NEOIOPAX R           | 107                |
| NEOMETIODAL          | 83                 |
| NEO-SKIODAN          | 83                 |
| NEO-TENEBRIL         | 83                 |
| NOSIDRAST            | 83                 |
| NOSILAN              | 83                 |
| PERABRODIL           | 83                 |
| PIELOSIL             | 83                 |
| PER RADIOGRAFOL      | 83                 |
| PILUMBRIN            | 83                 |
| PLEXOMBRINA          | 127                |
| POLIVIDONA           | 127                |
| PYELECTAN            | 107                |
| PEYLECTAN RETROGRADA | 107                |
| RADIOGRAFOL          | 117                |
| RAYBAR               | 30                 |
| RAYBAR 75            | 30                 |
| RENOGRAFIN           | 147                |
| RENOGRAFIN, 76       | 147                |
| RENOVIST             | 147                |
| SKIODAN              | 117                |

| <u>N O M B R E</u> | <u>P A G I N A</u> |
|--------------------|--------------------|
| STERIPAQUE         | 30                 |
| STERIPAQUE BR.     | 30                 |
| STERIPAQUE V.      | 30                 |
| TENEBRIL           | 117                |
| THLABRODIL         | 127                |
| THIXOKON           | 127                |
| TRIOPAC            | 127                |
| TRIUROL            | 127                |
| URIODONA           | 83                 |
| UMBRADIL           | 83                 |
| UNIBARYT           | 30                 |
| UROKON SODICO      | 127                |
| UROPAC             | 107                |
| UROPAC RETROGRADA  | 107                |
| UROSELECTAR B.     | 107                |
| URUMBRIN           | 107                |
| UROVISON           | 147                |
| VASIODONA          | 83                 |
| VASURIX            | 127                |
| XUMBRADIL          | 83                 |
| YODATOL            | 46                 |
| YODOPAQUE          | 127                |
| YODURON B.         | 46                 |
| 3203 R. P.         | 83                 |