

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

## SUSTANCIAS DE CONTRASTE PARA ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

*Dr. Luis Roberto Llerena Rojas,<sup>1</sup> Dr. Lorenzo D. Llerena Rojas<sup>2</sup>*

### RESUMEN

Las sustancias de contraste (SC) radiográficas utilizadas en Cardiología se clasifican en: 1. Iónicas de osmolalidad muy alta (OMA); 2. No iónicas de osmolalidad no muy alta (ONMA); 3. Iónicas de ONMA; 4. No iónicas Isosmolares. Todas las SC de OMA son iónicas, monómeras y triyodadas: un anillo de benceno con 3 átomos de yodo. Las iónicas de ONMA son dímeras y hexayodadas: dos anillos de benceno y 6 átomos de yodo. Las no iónicas de ONMA son monómeras y triyodadas y las isosmolares dímeras y hexayodadas. Generalmente, las SC son más viscosas que la sangre sobre todo las dímeras. Todas son capaces de producir reacciones adversas incluyendo la muerte aunque son menos frecuentes con las de ONMA y con las Isosmolares, pero de uso limitado por su alto precio. No existe consenso acerca de la mejor SC ya que hay discrepancia en los ensayos clínicos aleatorizados.

*DeCS:* MEDIOS DE CONTRASTE/efectos adversos; CONCENTRACION OSMOLAR; ISQUEMIA MIOCARDICA/radiografía; CARDIOPATIAS/radiografía.

Las sustancias de contraste (SC) más utilizadas en Cardiología ya sea con fines diagnósticos o terapéuticos se clasifican en iónicas y no iónicas según se disocian o no en partículas o iones al disolverse en el agua. Las partículas con carga eléctrica negativa se denominan aniones y las de carga positiva cationes. La osmolalidad de una SC depende del número de partículas disueltas en una solución acuosa.

De acuerdo con su osmolalidad podemos clasificar las SC en:

- SC de osmolalidad muy alta (OMA) si su osmolalidad es alrededor de 2 000 mOsmol/kg (6 veces la del plasma).
- Osmolalidad no muy alta (ONMA) si es de 600 a 800 mOsmol/kg.

Estas SC suelen denominarse de baja osmolalidad pero en realidad su osmolalidad es el doble o más que la del plasma. Isosmolares si la osmolalidad es similar a la del plasma que es de 300 mOsmol/kg.

El miliosmol (mOsmol) es la unidad de medida de la osmolalidad.

No confundir osmolalidad que es la cantidad de partículas disueltas en un kg de agua con osmolaridad que es la cantidad de partículas disueltas en un litro de solución.

Todas las SC constan de uno o dos anillos de benceno, por lo que también se clasifican en monómeros y dímeros y cada anillo consta de 3 átomos de yodo por lo que los monómeros son triyodados y los dímeros hexayodados.

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Consultante. Especialista de II Grado en Radiología. Jefe del Dpto Hemodinamia y Radiología.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Cardiología. Jefe del Dpto. de Cardiopatía Isquémica. Profesor Auxiliar.

Estas clasificaciones no son excluyentes y se aceptan 4 tipos de SC:

1. Iónicas de OMA.
2. No iónicas de ONMA.
3. Iónicas de ONMA.
4. Isosmolares.

El elemento fundamental de todas las SC es el yodo que por su número atómico alto absorbe radiaciones y es el responsable de las imágenes radiopacas.

En los procedimientos cardiovasculares se administran grandes cantidades de yodo si tenemos en cuenta que en una coronariografía con ventriculografía se requieren alrededor de 100 mL de contraste a una concentración de 300 a 370 mg/mL y el contenido total de yodo del organismo es solo de 0,01 gm.<sup>1</sup>

#### 1. SC iónicas de OMA

Son monómeras y triyodadas, han sido las más utilizadas en la segunda mitad del siglo xx y seguramente también lo serán en los primeros años del XXI. Fueron introducidas en la década del 50 por *Swick, Wallingford, Hoppe* y otros investigadores.<sup>1</sup>

Además del yodo constan de un ácido, sales y excipientes. El primer ácido utilizado fue el acetrizoico, pero en la actualidad el más usado es el diatrizoico o amidotrizoico. También se usan otros como el iotalámico que es un isómero del diatrizoico, el ioxitalámico y el metrizoico.

Las sales que se utilizan son el sodio y la metilglucamina o meglumina. Los excipientes más empleados son el trometanol, el edetato (EDTA o etilendiaminotetraacetato) cálcico disódico y el ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para mantener el pH similar al de la sangre.

La SC de este tipo más utilizada es el diatrizoato de sodio y metilglucamina en solución acuosa al 76 %. La proporción de las sales es de una parte de sodio y 6,6 de metilglucamina con una osmolalidad de 2 100 mOsmol/kg y una viscosidad de 18 cP a 20 °C que disminuye a 9 cP a 37 °C.

Los productos comerciales más conocidos son la Urografina de la casa Schering, el Urovideo de la Bracco, el compuesto de los laboratorios Sine de Chi-

na, el Hypaque-76 de Winthrop, el Renografin de Squibb y el MD-76 de Mallinckrodt. En Cuba se utilizaron mucho en las décadas del 70 y 80 el Visotrast de la RDA y el Verografin de Checoslovaquia.

También existen otras SC que constan de un ácido (generalmente el diatrizoico) y solo una de las sales ya sea la sódica o la meglumínica o estas dos mezcladas pero en una proporción diferente u otro ácido como el metrizoico.

En la actualidad se utiliza el edetato cálcico disódico como excipiente ya que al principio se utilizó el citrato de sodio o el edetato disódico, pero se comprobó que con este producto era más frecuente la fibrilación ventricular en el curso de las coronariografías a causa de la disminución de los iones de calcio por la acción quelante del citrato o edetato de sodio, complicación que disminuyó al añadirle calcio a la SC.<sup>2</sup>

Desde la introducción de las SC, y más aun con las primitivas que constaban primero de un átomo de yodo y después de dos en el anillo de la piridina<sup>1</sup> se observaron reacciones adversas inmediatas y tardías. Estas reacciones son muy variables desde calor, enrojecimiento, náuseas, vómitos, rash urticariano, ansiedad, reacción vasovagal, hasta manifestaciones más serias como broncospasmo, edema de la glotis, arritmias, shock y muerte.<sup>3</sup>

La frecuencia de muerte varia de acuerdo con distintas investigaciones.<sup>4,6</sup>

La cifra más difundida es de una muerte cada 40 000 pacientes, según un estudio de la Sociedad Internacional de Radiología en más de 300 000 urogramas descendentes.<sup>5</sup>

Las reacciones adversas suelen ser más frecuentes cuando la SC se administra por vía endovenosa que por vía arterial.<sup>7</sup>

Las reacciones adversas ya sean inmediatas o tardías pueden manifestarse en todo el organismo, pero son más frecuentes en el sistema nervioso, aparato cardiovascular, respiratorio y renal.<sup>8-10</sup>

Se consideran como factores de riesgo de padecer reacciones adversas:<sup>5</sup> Alergia, asma, antecedentes de reacción previa a la SC, insuficiencia renal, mieloma múltiple, siplemia, deshidratación, diabetes, recién nacidos sobre todo los prematuros, edad avanzada, síndrome coronario agudo, inestabilidad hemodinámica y ansiedad marcada.

Lamentablemente no existe ninguna prueba que permita predecir con seguridad qué pacientes son susceptibles de presentar una reacción adversa que generalmente es de aparición súbita, por lo que siempre que se realice un estudio que requiera la administración de SC deben existir condiciones adecuadas para enfrentarla.<sup>3,5,10</sup>

La etiopatogenia de las reacciones adversas producidas por las SC es compleja, multifactorial, no del todo bien conocida y a veces resulta difícil precisar si la reacción adversa es atribuible a la SC o si está en relación con la enfermedad del paciente.<sup>3,10-21</sup>

Al principio se atribuyó al yodo como el factor causal más frecuente, tal vez por su alta concentración en la SC, pero cualquiera de sus componentes puede ser el responsable de las reacciones adversas.<sup>2</sup>

En 1966, *Hilal* señaló que era la hiperosmolalidad la causante de la mayoría de las reacciones adversas de las SC.<sup>22</sup>

La administración de una SC hiperosmolar en el compartimiento intravascular o en una cámara cardíaca causa un aumento de su volumen por pasaje de líquido de los tejidos circundantes y de las células intravasculares sobre todo de los eritrocitos que se deshidratan y deforman. La hiperosmolalidad también afecta al tejido endotelial y a las plaquetas, contribuye al desequilibrio electrolítico y estimula la liberación de histamina por los basófilos y mastocitos.<sup>22</sup>

Algunos autores consideran a la hiperosmolalidad como la causante de la vasodilatación y de la sensación de calor y de la rubicundez, pero otros la atribuyen a un efecto colinérgico por inhibición de la colinesterasa.<sup>3,10,11</sup>

Después de la administración de SC suele disminuir ligeramente la contracción miocárdica, ensancharse ligeramente el QT e invertirse la onda T, sobre todo si la inyección es intracoronaria.<sup>13,23</sup>

Otro factor que es necesario tener en cuenta es la viscosidad de las SC<sup>24,25</sup> que depende del roce de las partículas disueltas en la solución y de su número y tamaño. La viscosidad de las SC es mayor que la de la sangre y ofrece resistencia al flujo. La viscosidad puede reducirse calentando la SC a 37 °C. También es importante la acción tóxica directa del contraste sobre el endotelio u otras células y las reacciones de tipo anafilactoide.<sup>12-15,20</sup>

## 2. SC no iónicas de ONMA

Después de los trabajos de *Hilal* los investigadores se dieron a la tarea de producir SC de menor osmolalidad con el objetivo de disminuir las reacciones adversas. El primero que lo logró fue el radiólogo sueco *Torsten Almen*<sup>26</sup> que en 1968 sustituyó el grupo carboxílico del anillo del benceno de los contrastes iónicos con una amida que no ioniza y, por lo tanto, logró una SC con menor cantidad de partículas en la solución acuosa. A este producto no iónico, monómero y triyodado se le llamó metrizamida y fue comercializado con el nombre de Amipaque por la casa Nyeegard, pero tenía el inconveniente de que se presentaba en forma de polvo que era necesario disolver inmediatamente antes de su administración lo que fue superado en 1978 por *Felder*<sup>27</sup> que introdujo en la fórmula 3 grupos muy hidrofílicos y así surgieron el Iopamidol (Iopamiro de la casa Bracco) y después el Iohexol (Omnipaque de la Winthrop), la Iopromida (Ultravist de la Schering), Ioversol (Optiray de Mallinkrodt), el Iomeprol (Iomerón, otro producto de la Bracco), y el Iopentol (Imagopaque 350 de Nycomed).

La osmolalidad de estas SC es alrededor de 800 mOsm/kg y su viscosidad de 20 cP a 20 °C y de 9,5 cP a 37 °C.

## 3. SC iónicas de ONMA

En 1970 *Latrou*,<sup>28</sup> también con el objetivo de lograr una SC de menor osmolalidad, utilizó el ácido ioxálglico y unió dos anillos del benceno para obtener un compuesto dímero con 6 átomos de yodo. El grupo carboxílico de uno de los anillos del benceno fue sustituido por una amida, pero el otro se mantuvo con la sal sódica o la meglumínica en una proporción de 1:2. El producto es iónico porque se disocia en dos partículas, una de ellas de gran tamaño. Su osmolalidad es de 600 mOsm/kg ya que la osmolalidad depende del número de partículas disueltas en la solución acuosa y no de su tamaño. El nombre genérico del producto es ioxaglato de sodio y metilglucamina y contiene 320 mg de yodo por mL. Es comercializado con el nombre de Hexabrix por los laboratorios Guerbet. Su viscosidad es de 15,7 a 20 °C y de 7,5 cP a 37 °C.

#### 4. SC isosmolares

Con posterioridad se introdujo el Iodixanol<sup>29</sup> que es un dímero, con 6 átomos de yodo, no iónico, ya que los dos grupos carboxílicos de los núcleos del benceno están sustituidos por amidas. Tiene una concentración de 320 mg de yodo por mL, una osmolalidad de 290 mOsm/kg y una viscosidad de 25,4 cP y 11,4 cP a 20 y 37 °C, respectivamente. Se comercializa con el nombre de Visipaque de la firma Nycomed.

Otro producto similar es el Iotrolán a una concentración de 300 mg de yodo por mL con una osmolalidad de 320 mOsm/Kg H<sub>2</sub>O y una viscosidad de 16,4 cP y 8,1 cP a 20 y 37 °C, respectivamente. Se comercializa con el nombre de Isovist por la Schering.

No todas las SC de un mismo grupo tienen exactamente la misma concentración, osmolalidad y viscosidad ya que varían en algo de acuerdo con el fabricante.

En estudios comparativos entre los contrastes iónicos de OMA y los no iónicos de ONMA, uno con más de 100 000 pacientes<sup>30</sup> y otro con más de 300 000<sup>31</sup> las reacciones adversas tanto las ligeras como las severas fueron más frecuentes con los contrastes iónicos que con los no iónicos, excepto la muerte que se presentó por igual con ambos tipos de contraste, aunque resultó muy baja en los dos estudios: 1 x 50 000 y 1 x 150 000, respectivamente. En las investigaciones citadas solo se inyectó el contraste por vía endovenosa y se excluyó el contraste iónico de ONMA, ioxaglato de sodio y metilglucamina, ya que con este contraste inyectado por vía endovenosa son frecuentes los vómitos.

Uno de los grandes inconvenientes que tienen los contrastes no iónicos y los iónicos de ONMA es que son muy costosos y esto ha limitado su uso. En la práctica se reservan para los pacientes de alto riesgo. De no ser por su alto costo es muy probable que los contrastes no iónicos (Iopamidol, Iohexol, Iotrolán, etc.) o los iónicos de ONMA (ioxaglato de sodio y metilglucamina) ya hubieran sustituido a los iónicos de alta osmolalidad.

Tanto los contrastes iónicos como los no iónicos tienen un ligero efecto anticoagulante, pero se ha demostrado que *in vitro* este efecto es menos marcado con los contrastes no iónicos.<sup>32</sup> Esto ha provocado una

gran cantidad de ensayos clínicos<sup>33-42</sup> para precisar si es mayor o no la frecuencia de tromboembolismos durante procedimientos cardiovasculares invasivos con el uso de SC no iónicas. La mayoría de los trabajos concuerdan que *in vitro* es más frecuente la formación de trombos con el uso de SC no iónicas, pero desde el punto de vista clínico no se ha llegado a un consenso y existen discrepancias en estudios aleatorizados y a doble ciegas. En lo que sí existe unanimidad de criterios es en relación con la óptima calidad de los estudios con los distintos tipos de SC aun cuando la concentración de yodo no sea la misma.

Otro aspecto a tener en cuenta es la viscosidad de las SC, sobre todo en los cardiopatas, muchos de los cuales tienen una viscosidad sanguínea aumentada que puede incrementarse con la administración de SC muy viscosas como las isosmolares.<sup>24,25</sup>

Al no existir ninguna prueba que garantice la predicción de reacciones adversas a las SC, muchos autores recomiendan empíricamente la administración de una pequeña dosis de la SC antes de su administración total, que debe ser la indispensable y mantener un vaso canalizado no menos de 30 min con posterioridad al estudio. En los niños no debe sobrepasarse la dosis total de 1,5 mL/kg.

En los pacientes de alto riesgo y en los procedimientos dolorosos como las arteriografías periféricas es recomendable utilizar SC de ONMA o las isosmolares.

Todo paciente debe estar hidratado al realizarse el proceder. Los que tienen historia de reacciones a las SC requieren administración previa (preferiblemente durante 72 h) de antihistamínico y corticoides.

Si se utilizan SC no iónicas es conveniente enjuagar con frecuencia la jeringuilla con pequeñas cantidades de solución salina para evitar la formación de coágulos. En realidad esta práctica es muy conveniente en todos los casos, sobre todo si se administran medicamentos a través del mismo catéter que se utiliza para la SC ya que se ha señalado incompatibilidad entre las SC iónicas de ONMA con la papaverina y la tolazolina.<sup>43</sup>

Si se administran betabloqueadores a los pacientes, estos deben suprimirse antes del proceder para prevenir el broncospasmo.<sup>15</sup>

Los pacientes con insuficiencia renal requieren medidas profilácticas específicas. Recientemente se utiliza con este fin la acetilcisteína por su efecto antioxidante.<sup>44,45</sup>

Por todo lo anterior se concluye que la SC de contraste ideal no existe, ya que con cualquiera de las disponibles pueden presentarse complicaciones incluso la muerte, que por suerte es muy poco frecuente aunque con las SC de ONMA y con las isosmolares son menores las reacciones adversas graves.

Los estudios experimentales han demostrado que *in vitro* es más frecuente la formación de trombos con SC no iónicas.

La mayoría de las investigaciones no han demostrado en la clínica diferencias entre los contrastes iónicos y no iónicos durante la coronariografía y angioplastias coronarias, pero en vista de los resultados *in vitro* es recomendable, si se utilizan SC no iónicas, evitar el contacto prolongado de la SC con la sangre mediante el lavado frecuente de la jeringuilla y otros aditamentos, lo que debe hacerse con todas las SC sobre todo si se administran medicamentos a través del catéter.

La SC debe calentarse a 37 °C para disminuir su viscosidad.

## SUMMARY

The radiographic contrast agents (CA) used in cardiology are classified into: 1. very high osmolality ionic contrast agents (VHO); 2. not very high osmolality nonionic contrast agents (NVHO); 3. NVHO ionic contrast agents; 4. Isoosmolar nonionic contrast agents. All the VHO contrast agents are ionic, monomeric and triiodinated: a ring of benzene with 3 iodine atoms. The NVHO ionic contrast agents are dimeric and hexaiodinated: 2 rings of benzene and 6 iodine atoms. The NVHO nonionic contrast agents are monomeric and triiodinated and the isoosmolar contrast agents are dimeric and hexaiodinated. Generally, the CA are more viscous than blood, mainly the dimeric ones. All of them may cause adverse reactions, including death, although they are less frequent with NVHO CA, but their use is limited because of its high price. There is no consensus about the best CA, since there are discrepancies in the randomized clinical trials.

*Subject headings:* CONTRAST MEDIA/adverse effects; OSMOLAR CONCENTRATION; MYOCARDIAL ISCHEMIA/radiography; HEART DISEASES/radiography.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grainger RG. Intravascular contrast media- the past, the present and the future. *Br J Radiol* 1982;55:1-18.
2. Murdock DK, Euler DE, Kozeny G, Murdock JD, Loevb HS, Scanlon PJ. Ventricular fibrillation during coronary angiography in dogs: the role of calcium-binding additives. *Am J Cardiol* 1984;54:897-901.
3. Gluck BS, Mity HA. Reactions to iodinated radiographic contrast agents. *Postgrad Med* 1990;88:187-94.
4. Pendergrass EP, Chamberlain GW, Godfrey EW. A survey of deaths and unfavorable sequelae following the administration of contrast media. *AJR* 1942;48:741-62.
5. Shehadi WH. Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. *AJR* 1975;124:145-52.
6. Lalli AF, Greenstreet R. Reaction to contrast media. *Radiology* 1981;138:47-9.
7. Lang EK. Clinical evaluation of side effects of radiopaque contrast media administered via intravenous and intraarterial routes in the same patient. *Radiology* 1965;85:666-9.
8. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, Marble SJ, Lemos JA de, Antman EM, et al. TIMI study group. Impact of contrast agent type (ionic versus nonionic) used for coronary angiography on angiographic, electrocardiographic, and clinical outcomes following thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:6-11.
9. Shehadi WH. Contrast media adverse reactions: occurrence, recurrence, and distribution patterns. *Radiology* 1982;143:11-17.
10. Llerena LR, Barroso E, Reyes JM, Ballesteros A, García J. Uso de sustancias de contraste en estudios radiográficos invasivos intravasculares. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 1986:41-64.
11. Lande EA, Emery CJ, Suvarna SK, Morcos SK. The effect of antihistamine, endothelin antagonist and corticosteroid prophylaxis on contrast media induced bronchospasm. *Br J Radiol* 1999;72:1058-63.
12. Rodríguez RM, Gueant JL, Gastin IA, Angioi M, Abdelmoutaleb I, Saint-Laudy J, et al. Comparison of effects of ioxaglate versus iomeprol on histamine and trypsin release in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:185-8.

13. Peachell PT, Morcos SK. Effect of radiographic contrast media on histamine release from human mast cells and basophils. *Br J of Radiol* 1998;71;56:647-52.
14. Lip GY, Rathore VS, Katira R, Singh SP, Watson RD. Changes in renal function with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1999;70:127-31.
15. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Stephen T, Smith MD. Elevated risk of anaphylactoid reaction from contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Int Med* 1993;153:2033-40.
16. Gall H, Pillekamp H, Peter RU. Late type allergy to the X-Ray contrast medium Solustrast (Iopamidol). *Contact Dermatitis* 1999;40:248-50.
17. Furuta W, Sendo T, Kataoka Y, Oishi R. Morphologic degeneration of human microvascular endothelial cells induced by iodinated contrast media. *Acta Radiol* 2001;8:158-61.
18. Thorpe PE, Zhan X, Agrawal DK. Effect of iodinated contrast media on neutrophil adhesion to cultured endothelial cells. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:808-15.
19. Norman A, Cochran ST, Syre JW. Meta-analysis of increases in micronuclei in peripheral blood lymphocytes after angiography or excretory urography. *Radiat Res* 2001;155:740-4.
20. Zhang H, Holt CM, Malik N, Shepherd L, Morcos SK. Effects of radiographic contrast media on proliferation and apoptosis of human vascular endothelial cells. *Br J Radiol* 2000;73:1034-41.
21. Lasser EC. The multipotential pseudoantigenicity of X-Ray contrast media. Pseudoantigen excess may downregulate the release of hypotensive mediators. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:282-90.
22. Hilal SK. Hemodynamic changes associated with the intra-arterial injection of contrast media. *Radiology* 1965;86:615-33.
23. Llerena Rojas LR, Llerena Rojas L, Hernández Acosta K, Valdés Rucabado JM. Cambios electrocardiográficos durante la coronariografía. Estudio comparativo entre un contraste iónico y otro no iónico. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardio* 1991;5:43-8.
24. Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, Wei K, Fisher NG, Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 2001;104:2704-9.
25. Spitzer S, Munster W, Sternitzky R, Bach R, Jung F. Influence of Iodixanol-270 and Iopentol-150 on the microcirculation in man: influence of viscosity on capillary perfusion. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;20:49-55.
26. Almen T. Contrast agent design. Some aspect on the synthesis of water-soluble contrast agents of low osmolality. *J Theoret Biol* 1969;24:216-26.
27. Felder E, Pitre D, Tirone P. Preclinical studies with a new nonionic contrast agent. *II Farmaco* 1977;11:835-44.
28. Lautrou J. Action des solution de produits de contraste sur l'hémodynamique cardiaque au cours de la coronariographie chez le porc. *Ann Radiol* 1978;21:261-4.
29. Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S, et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind randomized clinical trial. *Eur Radiol* 1998;8:144-7.
30. Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions. Final report. *Australas Radiol* 1988;32:426-8.
31. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Saez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1990;175:621-8.
32. Stormorken H, Skälpe IO, Testart MC. Effect of various contrast media on coagulation, fibrinolysis and platelet function on in vitro and in vivo study. *Invest Radiol* 1986;21:348-54.
33. Scheller B, Hermen B, Pohl A, Schieffer H, Markwirth T. Acute and subacute stent occlusion; risk-reduction by ionic contrast media. *Eur Heart J* 2001;22:385-91.
34. Melton LG, Dehmer GJ, Gabriel DA. Alterations in fibrin detected in coronary sinus after heparin and coronary angiography with a nonionic contrast agent (Iohexol). *Am J Cardiol* 1998;82:295-8.
35. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, Harrison JK, Matthai W, Vliestra RE, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high risk PTCA: The COURT trial. *Circulation* 2000;101:2172-7.
36. Heptinstall S, White A, Edwards N, Pascoe J, Sanderson HM, Fox SC, et al. Differential effects of three radiographic contrast media on platelet aggregation and degranulation: implications for clinical practice? *Br J Haematol* 1998;103:1023-30.
37. Hoffman JJ, Tielbeek AV, Krause W. Haemostatic effects of low osmolar non-ionic contrast media: a double-blind comparative study. *Br J Radiol* 2000;73:248-55.
38. Grines CL, Schreiber TL, Savas V, Jones DE, Zidar FJ, Gangadharan V, et al. A randomized trial of low osmolar ionic versus nonionic contrast media in patients with myocardial infarction or unstable angina undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1381-6.
- 39.ORIZ R, Gevigney G de, Finet G, Nantois-Collet, Borch KW, Amiel M, et al. Comparison of iodixanol (Visipaque) and Ioxaglate (Hexabrix) in coronary angiography and ventriculography: a double blind randomized study. *J Radiol* 1999;80:727-32.
40. Bertrand ME, Esplugas E, Piessens J, Rasch W. Influence of a nonionic isoosmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: A multicenter, randomized, double-blind study. Visipaque in percutaneous transluminal coronary angioplasty. VIP trial Investigator. *Circulation* 2000;101:131-6.

41. Schrader R, Esch I, Enssien R, Fach WA, Merie H, Scherer D, et al. A randomized trial comparing the impact of a nonionic (Iomeprol) versus an ionic (Ioxaglate) low osmolar contrast medium on abrupt vessel closure and ischemic complications after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:395-402.
42. Mezilis N, Salame NY, Dyet JF, Arafa SO, Oakla 1y GD, Cumberland DC. Comparison of Iotrolan 320 and Iohexol 350 in cardiac angiography: a randomized double-blind clinical study. *Eur J Radiol* 1998;28:171-5.
43. Zagoria RJ, Souza VJ de, Baker AI. Recommended precaution when using low-osmolality or non ionic contrast agents with vasodilators. *Invest Radiol* 1987;22:513-4.
44. Tepel M, Van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Lierman D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;243:180-4.
45. Baker CSR, Baker LRI. Prevention of contrast nephropathy after cardiac catheterization. *Heart* 2001;85:361-2.

Recibido: 12 de marzo de 2002. Aprobado: 12 de octubre de 2002.

Dr. *Luis Roberto Llerena Rojas*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 No. 702, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.